



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología

Programa de doctorado de Farmacología y Terapéutica

Directora: Profa. Encarnación Clavijo Frutos

Codirectora: Dra. Isabel Viciano Ramos

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICO-MICROBIOLÓGICAS DE  
LOS PACIENTES CON SÍFILIS EN EL  
HUVV (MÁLAGA)**

**María del Valle Otero Bernal**

Málaga, 2017





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: María del Valle Otero Bernal

 <http://orcid.org/0000-0003-2389-2710>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer  
obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de  
Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con el título “Características clínico-microbiológicas de pacientes con sífilis en el HUVV (Málaga)”, ha sido realizado en el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por María del Valle Odero Bernal, bajo la dirección de la Profa. Encarnación Clavijo Frutos, profesor titular de la Universidad de Málaga, considerando que cumplen todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

**DIRECTORA**

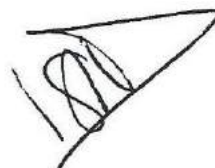
A handwritten signature in black ink, appearing to read 'E. Clavijo', enclosed within a large, loopy oval shape.

Fdo: Profa. Encarnación Clavijo Frutos



El trabajo de investigación que se expone en esta Memoria Doctoral con el título “Características clínico-microbiológicas de pacientes con sífilis en el HUVV (Málaga)”, ha sido realizado en el Servicio de Microbiología y Parasitología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, por María del Valle Odero Bernal, bajo la codirección de la Dra. Isabel Viciano Ramos, doctora en Medicina y Cirugía y Especialista en Microbiología, considerando que cumplen todos los requisitos establecidos en la normativa vigente para su presentación y defensa pública y optar así al grado de doctora.

**CODIRECTORA**



Dra. Isabel Viciano Ramos



## AGRADECIMIENTOS

A la Profa. Encarnación Clavijo por su apoyo y ayuda en la realización de esta tesis y ánimos aportados durante este periodo.

A la Dra. Isabel Viciano, por su dedicación, ayuda científica, apoyo, y estímulo para lograr superarme tanto en este trabajo como durante la residencia.

Al Dr. Manuel Márquez por su ayuda en la recopilación de datos que han hecho posible este trabajo.

A Dra. Francisca Rius Díaz por su ayuda en el estudio estadístico para la obtención de resultados.

A todas mis compañeras Especialistas del Laboratorio de Microbiología del HUVV, por todo lo que me han enseñado durante los 4 años de residencia, haber confiado siempre en mí y estar a mi lado.

A Carmen, Araceli, Leticia, Marina, Toñi, Juanma, Gloria, Fernando y resto de amigos que nunca faltan por aportarme fuerzas cuando más lo necesitaba, confiar en mí y animarme en terminar este trabajo.

A MI MADRE por su apoyo mostrado en cada momento, ánimos y confianza. Y en especial se la dedico a MI PADRE, porque gracias a él soy todo lo que soy hoy en día, porque siempre confió en mí y me educó para poder superarme, porque él más que nadie confiaba en que llegaría este momento y su mayor orgullo era que me otorgaran el título de doctora, por todo ello se la dedico a él porque aunque no esté a mi lado sé que se siente súper orgulloso de mí. Por todo ello ,a mi padre, a mi madre y al resto de mi familia GRACIAS por vuestro apoyo y ánimos.





# ÍNDICE

---



## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS</b>	15
<b>INTRODUCCIÓN</b>	19
1. Historia	21
2. Etiología	22
3. Fisiología y estructura	22
4. Patogenia e inmunidad	24
5. Epidemiología y transmisión	24
6. Manifestaciones clínicas	26
7. Sífilis congénita	33
8. Diagnóstico de laboratorio	34
8.1. Detección directa de <i>Treponema pallidum</i>	34
8.1.1. Microscopía	34
8.1.2. Cultivo	37
8.2. Detección indirecta de <i>Treponema pallidum</i>	37
8.2.1. Detección de anticuerpos reagínicos no treponémicos inespecíficos.	37
8.2.2. Detección de anticuerpos treponémicos específicos.	39
8.3. Pruebas en la neurosífilis	41
8.4. Pruebas en la sífilis congénita	42
8.5. Falsos positivos y falsos negativos en la sífilis	43
8.6. Algoritmos en el diagnóstico de la sífilis	46
8.7. Técnicas de Biología Molecular	46
9. Diagnóstico diferencial	47
10. Tratamiento, prevención y control	47
10.1 Tratamiento	47

10.1.1. Tratamiento en poblaciones especiales	50
10.1.2. Terapias alternativas	52
10.1.3. Reacción de Jarisch-Herxheimer	54
10.1.4. Seguimiento del tratamiento	55
10.2. Control y prevención de la enfermedad	58
<b>OBJETIVOS</b>	<b>61</b>
<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>63</b>
1. Ámbito geográfico del estudio	65
2. Pacientes	65
2.1. Criterios de inclusión	65
2.2. Criterios de exclusión	65
2.3. Población de estudio	65
3. Recogida de datos clínicos	66
3.1. Definición de las variables estudiadas	66
4. Procesamiento de muestras	70
4.1. Test treponémico ELISA IgG+IgM	70
4.2. Test no treponémico: RPR	74
4.3. Test treponémico: TPHA	74
4.4. VDRL	77
4.5. Diagnóstico de hepatitis y VIH	78
4.6. Determinación de la viremia plasmática (carga viral)	79
5. Análisis estadístico	80
<b>RESULTADOS</b>	<b>83</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>101</b>
1. Conocer el número de casos de sífilis diagnosticada en la población del área de Málaga oeste en el trienio 2009 a 2011.	103
2. Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con sífilis en esta área.	104

3. Estudiar la presencia de otras ITS en los pacientes de nuevo diagnóstico de sífilis.	106
3.1. Analizar las diferencias clínicas y epidemiológicas de los pacientes coinfectados y no coinfectados VIH-sífilis.	107
3.2. Contraste de infección por virus hepatotropos entre pacientes con y sin coinfección por el VIH.	110
3.3. Contraste: Infecciones oportunistas entre pacientes con y sin coinfección por el VIH.	110
3.4. Contraste: Otras ITS entre pacientes con y sin coinfección por el VIH.	111
4. Conocer el tratamiento seguido por los pacientes y su eficacia.	112
<b>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</b>	<b>114</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>115</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>119</b>



## ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADVP	Adictos a drogas por vía parenteral
ART	Prueba/Test Reagínica Automatizada
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CC	Células Control
CDC	Centers for Disease Control. Centro para el control de Enfermedades de Estados Unidos
CIA	Inmunoanálisis por quimioluminiscencia
D.O.	Densidad óptica
ddI	Didanosina
DIL	Diluyente
DRV	Darunavir
EFV	Efavirenz
EIA	Enzimoinmunoanálisis
ELISA	<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> : ‘ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas’
ETR	Etravirina
FPV	Fosamprenavir
FTA-ABS	Anticuerpos absorbidos fluorescentes anti-treponema
FTC	Emtricitabina
HSH	Hombres que tienen sexo con hombres
HUVV	Hospital Universitario Virgen de la Victoria
IDV	Indinavir
INSTIs	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IQL	Inmunoquimioluminiscencia

ITIAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos
ITINAN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleótidos
ITPA	Índice de anticuerpos intratecales frente a <i>Treponema pallidum</i>
ITS	Infección de transmisión sexual
iv	Vía intravenosa
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LPV	Lopinavir
NVP	Nevirapina
rpm	Revoluciones por minuto
RPR	Rapid Plasma Reagin
RPV	Rilpivirina
RST	Rapid Syphilis Test/Prueba rápida de detección de reagentes
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SQV	Saquinavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
TBC	Tuberculosis
TC	Células Test
TDF	Tenofovir
TPHA	<i>Treponema Pallidum</i> Haemagglutination
TPI	Prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i>
TPV	Tipranavir
TRUST	Prueba con rojo de toluidina
UI	Unidades Internacionales
USR	Unheated Serum Reagin
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
VHA	Virus de la hepatitis A
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simple



VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus del papiloma humano



# INTRODUCCIÓN

---



La sífilis es una enfermedad sistémica compleja causada por la espiroqueta *Treponema pallidum*. Ocupa un lugar especial en la historia de la medicina occidental por su prevalencia y sus formas de presentación clínica variable, por las que se ganó el epígrafe de la “gran simuladora”. Fundamentalmente se transmite por contacto sexual y a diferencia de la mayoría de enfermedades infecciosas, rara vez se diagnostica por aislamiento y caracterización del agente causal<sup>1</sup>.

## 1. HISTORIA

Los orígenes de la sífilis no se conocen con certeza, se discute si la enfermedad fue importada del Nuevo al Viejo Mundo por la tripulación de Cristóbal Colón o era una enfermedad ya establecida que se extendió a través de Europa a consecuencia de la urbanización.

Las primeras descripciones claras de esta enfermedad fueron registradas en el siglo XVI. Una de los problemas de clasificación en los documentos antiguos fue la dificultad de distinguir la sífilis de la gonorrea y otras enfermedades venéreas que no se estableció hasta finales del siglo XVIII.

Ya a mediados del siglo XIX, la etiología, la epidemiología y las manifestaciones clínicas de la sífilis eran bien conocidas. El nombre de “lúes” proviene del latín “*lues venereum*” que significa “enfermedad” o “pestilencia”, y en un comienzo se aplicó a cualquier enfermedad venérea, pero posteriormente a comienzos del siglo XX se convirtió en sinónimo de sífilis<sup>1</sup>. La sífilis fue la causa principal de enfermedad neurológica y cardiovascular entre las personas de edad media a comienzos del siglo XX. De hecho, en esa época, el 10% de la población de Estados Unidos estaba infectada con sífilis, pero este porcentaje decreció en la segunda Guerra Mundial con el advenimiento de la penicilina<sup>2</sup>.

La introducción del tratamiento con penicilina, en los países desarrollados consiguió un drástico descenso en su incidencia a partir de la década de 1950<sup>3</sup>. En el decenio de 1960, debido al incremento de la promiscuidad sexual hubo un repunte de la misma. Posteriormente en los años 1980 y principios de 1990 disminuyó debido al miedo generalizado de infectarse con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo cual aumento el uso de métodos de protección para prevenir enfermedades de transmisión sexual<sup>2</sup>.

## 2. ETIOLOGÍA

Las bacterias del orden *Spirochaetales*, familia *Spirochaetaceae*, se han agrupado por sus propiedades morfológicas comunes.

El orden *Spirochaetales* se subdivide en tres familias y en 13 géneros, de los cuales, tres originan enfermedad en el ser humano (*Treponema*, *Borrelia* y *Leptospira*)<sup>1</sup>.

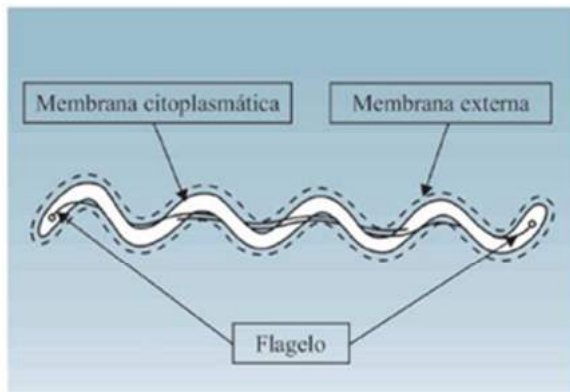
Las dos especies de *Treponema* que producen enfermedad en el ser humano son: *Treponema pallidum* (con tres subespecies) y *Treponema carateum*. Todas provocan la misma respuesta serológica en el ser humano y son sensibles a la penicilina. Estos microorganismos se distinguen por sus características epidemiológicas y por su presentación clínica. (El bejel, la frambesia y la pinta no son enfermedades venéreas)<sup>4</sup>.

- *Treponema pallidum* subespecie *pallidum* es el agente etiológico de la sífilis venérea
- *Treponema pallidum* subespecie *endemicum* produce la sífilis endémica (bejel)
- *Treponema pallidum* subespecie *pertenue* causa la frambesia
- *Treponema carateum* origina la pinta.

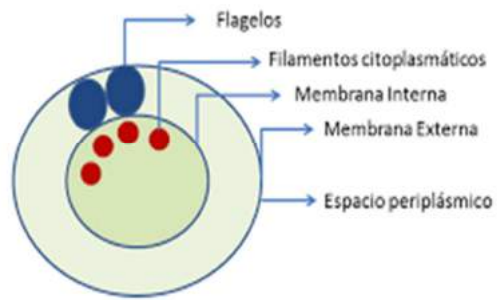
## 3. FISIOLOGÍA Y ESTRUCTURA

*Treponema pallidum* y otros treponemas patógenos relacionados con esta especie son microorganismos unicelulares helicoidales, delgados (0,1 a 0,2 x 6 a 20 µm), con morfología característicamente enrollada y extremos rectos puntiagudos.

El citoplasma está rodeado por una membrana trilaminar, una capa de peptidoglucano, una capa interna delicada de mucopéptido conocida como periplasto, una membrana lipoproteica externa que contiene lipopolisacáridos y una membrana externa rica en fosfolípidos que contiene relativamente pocas proteínas de superficie expuestas. Los extremos de la bacteria son afilados, puntiagudos, y en cada uno de ellos se insertan tres flagelos periplásmicos que les permite un movimiento rotatorio y ondulado sobre el eje central de la bacteria<sup>1,4</sup>.



**Figura 1.** Dibujo esquemático de la morfología de *Treponema pallidum*:  
<http://www.casimedi.com/2012/11/treponema-pallidum.html>



**Figura 2.** Representación esquemática de la estructura interna de *Treponema pallidum*: <http://1.bp.blogspot.com/-SKN9xHHaAMg/UHlb6nKYXzI/AAAAAAAAADY/Wat0owPteow/s320/Tp+Blog.png>

El genoma de estos microorganismos consta de un cromosoma circular simple y a diferencia de la mayoría de las bacterias patógenas, carece de “componentes transferibles aparentes”, lo que sugiere que el genoma está extremadamente preservado. Ésta es la explicación más probable de por qué *Treponema pallidum* ha permanecido sensible a la penicilina durante más de 60 años y de que haya pocas diferencias en las secuencias de ADN entre las subespecies.

Otro rasgo importante es la relativa pobreza de genes implicados en la biosíntesis de los nutrientes necesarios o en la producción de energía. En consecuencia, la espiroqueta toma del huésped estos compuestos a través de proteínas transportadoras y para la obtención de energía utiliza sólo la vía glucolítica. Inicialmente se consideraron bacterias anaerobias estrictas, pero actualmente se sabe que pueden usar la glucosa de manera oxidativa<sup>1</sup>.

#### 4. PATOGENIA E INMUNIDAD

*Treponema pallidum* es capaz de penetrar en el organismo a través de las membranas mucosas intactas o a través de heridas en la piel. A partir de aquí, el microorganismo se disemina a través de los vasos linfáticos o sanguíneos. Cualquier órgano del cuerpo humano puede ser invadido incluyendo el sistema nervioso central (SNC).

La incapacidad de *Treponema pallidum* para crecer in vitro ha limitado la detección de los factores de virulencia específicos de este microorganismo. Sin embargo, se han logrado clonar genes de *Treponema pallidum* en *Escherichia coli*, y se han aislado sus productos génicos que se han asociado de manera específica a las cepas virulentas, aunque no se ha definido aún su función en la patogenia.

Las proteínas de la membrana externa intervienen en la adherencia a la superficie de las células del organismo anfitrión, y las espiroquetas virulentas producen hialuronidasa, que facilita la infiltración perivascular; además están recubiertas por la fibronectina de la célula del organismo anfitrión, lo que puede protegerlas de la fagocitosis<sup>4</sup>.

La dosis infectante varía de un paciente a otro. El microorganismo se divide cada 30 a 33 horas y las lesiones clínicas aparecen cuando se alcanza aproximadamente una concentración de  $10^7$  bacterias por miligramo de tejido. El período de incubación es directamente proporcional al tamaño del inóculo<sup>1</sup>.

#### 5. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La sífilis es exclusiva del ser humano y no se conocen otros organismos anfitriones naturales. *Treponema pallidum* es un microorganismo muy lábil incapaz de sobrevivir a la desecación o a la acción de los desinfectantes, por tanto, no se puede propagar por el contacto con objetos inanimados<sup>4</sup>. La enfermedad puede ser adquirida por contacto sexual, vía intrauterina a través de la placenta o cuando el recién nacido atraviesa el canal del parto, por contacto íntimo con una lesión activa, por transfusión de sangre humana contaminada con el microorganismo o por inoculación directa accidental por un pinchazo con una aguja o durante la manipulación de material clínico infectado.



La adquisición de la sífilis a través de transfusiones de sangre o hemoderivados es muy rara en la actualidad debido a la exigencia de que todos los donantes posean una prueba no treponémica negativa en sangre antes de ser utilizada y porque *Treponema pallidum* no puede sobrevivir más de 24 a 48 horas en las condiciones de almacenamiento de los actuales bancos de sangre<sup>1</sup>.

La mayoría de los casos son transmitidos por relaciones sexuales. La sífilis no es muy contagiosa: el riesgo de que un individuo contraiga la enfermedad después de un único contacto sexual se estima en alrededor del 30%. Sin embargo, la contagiosidad depende de la fase de enfermedad en la que se encuentre el individuo infectado<sup>4</sup>.

Un paciente es más contagioso al principio de la enfermedad, en especial cuando presenta un chancro, una placa mucosa o condilomas planos y hay numerosos microorganismos presentes en las lesiones cutáneas o mucosas húmedas, y gradualmente disminuye la infecciosidad con el paso del tiempo<sup>1,5</sup>.

En cada fase existe una multiplicación localizada de espiroquetas y la destrucción tisular y las lesiones que se observan en la sífilis se deben fundamentalmente a la respuesta inmunitaria del paciente a la infección<sup>1,4</sup>. Aunque la replicación es lenta, en el chancro inicial existe un elevado número de microorganismos, al igual que en las lesiones de la sífilis secundaria, lo que hace que el paciente sea muy infeccioso en estos estadios<sup>4</sup>.

Dado que los portadores pueden “incubar” una sífilis y no mostrar evidencia de enfermedad activa, el seguimiento de los contactos y el tratamiento epidemiológico de todas las personas recientemente expuestas son aspectos importantes para el control de la enfermedad<sup>1</sup>.

La sífilis tiene una distribución universal y es la tercera enfermedad bacteriana de transmisión sexual más frecuente en EE.UU. (después de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*). La incidencia de la enfermedad varía según la distribución geográfica y el entorno socioeconómico<sup>4,5</sup>.

Con la aparición de la terapia antirretroviral para el control del VIH, se incrementaron las prácticas sexuales de riesgo, principalmente entre hombres que tienen sexo con hombres, por lo que, actualmente, la sífilis continúa siendo un problema de salud pública a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud calculó 12 millones de nuevos casos por año, de éstos 90% ocurre en países en vías de desarrollo<sup>2,6,7</sup>.

La transmisión sexual de la sífilis está relacionada con un mayor riesgo de adquirir otras enfermedades de esta índole, como la infección por VIH, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y otras enfermedades infecciosas de transmisión sexual<sup>2</sup>. La sífilis favorece la transmisión de VIH debido a que existe una alteración de la membrana mucocutánea e incremento de células inflamatorias en las mucosas<sup>8</sup>. Además existe respuesta del sistema inmunitario en el huésped, lo que contribuye a una mayor replicación viral<sup>9</sup>.

## **6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La evolución natural de la sífilis se divide clásicamente en las siguientes fases:

- 1) Un periodo de incubación que dura aproximadamente 3 semanas
- 2) Un estadio primario caracterizado por una lesión cutánea no dolorosa conocida como chancro que se suele asociar a una adenopatía regional y bacteriemia temprana
- 3) Un estadio secundario ó periodo florido, diseminado o bacteriémico acompañado por un exantema cutáneo generalizado, lesiones mucocutáneas, adenopatías y hallazgos clínicos variables
- 4) Un periodo de infección subclínica (sífilis latente) detectado sólo por pruebas serológicas
- 5) Un estadio terciario o tardío caracterizado por una enfermedad progresiva que afecta principalmente a la aorta ascendente, al sistema nervioso central (SNC) o a ambos, incluyendo anormalidades oftálmicas o auditivas. En ocasiones se desarrolla una lesión de tipo granulomatoso, característica conocida como goma, que puede afectar prácticamente a cualquier órgano<sup>1</sup>.

### **Período de incubación**

La mediana del periodo de incubación antes de la aparición de las manifestaciones clínicas es de 21 días (varía de 3 a 90 días)<sup>1,5</sup>.

## Sífilis primaria

Tras el periodo de incubación promedio de 3 semanas aparece la lesión primaria o chancro inicial que se desarrolla en el lugar de inoculación de las espiroquetas. Estas lesiones aparecen inicialmente en forma de pápula única, después se erosionan para convertirse en una úlcera de base lisa, indurada, no exudativa y poco o nada dolorosa (aunque algo sensible al tacto) con bordes sobre elevados.

Un aspecto característico de la lesión clínica es que apenas presenta sangrado cuando se raspa la úlcera. Los genitales externos son los lugares más frecuentes donde aparece la lesión indurada, seguidos del cuello uterino, boca, área perianal, conducto anal etc. En los pacientes inmunodeprimidos pueden aparecer lesiones múltiples, especialmente en pacientes infectados por el VIH<sup>1,4,5</sup>. Las variaciones en la presentación clínica dependen del número de treponemas inoculados, del estado inmune del paciente, del tratamiento antibiótico intercurrente y de si la lesión sufre una infección secundaria<sup>1</sup>.

En estas lesiones están presentes numerosas espiroquetas que pueden diseminarse por el organismo a través del sistema linfático y de la sangre. En la mayoría de los pacientes se desarrollan linfadenopatías regionales indoloras entre 1 y 2 semanas después de la aparición del chancro, consistente en un aumento moderado de un ganglio linfático, que no es supurativo, y que representa un foco local para la proliferación de las espiroquetas. El hecho de que la úlcera se cure de manera espontánea, sin lesión residual, a lo largo de los dos meses siguientes proporciona al paciente una sensación de falso alivio. La adenopatía persiste un poco más<sup>4,5</sup>.



**Figura 3 y 4.** Chancro sifilítico. Cedida por el Servicio de Dermatología. HUVV (Málaga)

## **Sífilis secundaria**

La segunda fase de la sífilis representa el estadio clínico más florido debido a la diseminación de la enfermedad. En general, comienza de 2 a 12 semanas (media de 6 semanas) después del contacto. En esta fase los pacientes presentan de forma característica un síndrome pseudogripal con dolor de garganta, cefalea, fiebre, mialgias, anorexia, linfadenopatías y un exantema mucocutáneo generalizado. Estas manifestaciones de la sífilis secundaria, por lo general, se desarrollan después de la desaparición del chancro, pero pueden permanecer aún, en especial en pacientes infectados por el VIH.

El síndrome pseudogripal y las adenopatías suelen aparecer primero y se siguen varios días después por un exantema cutáneo diseminado. El exantema puede ser variable (macular, papular, pustular), no existen lesiones vesiculosas (salvo en pacientes con sífilis congénita). A menudo evolucionan de máculas a pápulas rojas (maculopapular), en algunos pacientes progresan a pústulas (sífilides pustulares). Pueden afectar a los folículos pilosos (sífilis folicular) pudiendo desarrollarse alopecia parcheada o afinamiento y pérdida de cejas y barba. En ocasiones aparece descamación superficial (sífilis papuloescamosas). En las áreas calientes y húmedas las pápulas crecen y se erosionan formando placas indoloras, húmedas, blancogrisáceas o eritematosas, muy infecciosas denominadas condilomas planos<sup>1</sup>.

Ninguna de estas lesiones son dolorosas a menos que se infecte de forma secundaria. Estas lesiones dérmicas suelen comenzar en el tronco y extremidades y pueden llegar a cubrir toda la superficie cutánea (incluyendo palma de las manos y plantas de los pies) y suelen resolverse lentamente en un período que comprende desde semanas hasta meses.<sup>1</sup> El exantema de la sífilis secundaria, al igual que el chancro primario, es muy infeccioso pero desaparece de forma espontánea, y el paciente pasa a la fase de latencia o clínicamente inactiva de la enfermedad<sup>1,4</sup>.

Durante la fase secundaria de la infección pueden ocurrir recidivas en las cuales las lesiones cutáneas tienden a ser menos floridas, de distribución asimétrica y más infiltradas, lo cual sugiere una respuesta inmune más eficaz del huésped<sup>1</sup>.

Debido a la espiroquetemia, además de la piel, prácticamente cualquier órgano puede verse afectado:

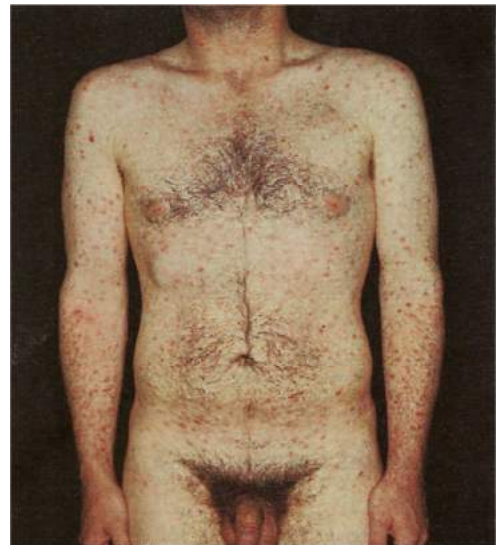
Afectación renal en forma de glomerulonefritis por inmunocomplejos acompañado de proteinuria y síndrome nefrótico agudo.

Afectación hepática caracterizada por un nivel elevado de fosfatasa alcalina con bilirrubina normal o moderadamente elevada, inflamación, daño hepatocelular pero sin colestasis.

Afectación de los pares craneales, en especial II, VII y VIII, dando lugar a trastornos visuales, uveítis y panuveítis, pérdida auditiva, tinnitus y debilidad facial<sup>1,4</sup>. También se han descrito en la literatura sinovitis, osteítis<sup>10,11,12</sup> y periostitis<sup>1,13,14</sup>.



**Figura 5.** Exantema palmoplantar. Cedida Servicio de Dermatología. HUVV. (Málaga)



**Figura 6.** Exantema diseminado en sífilis secundaria<sup>4</sup>. (Tomado de Habif TP: Clinical dermatology: A color guide to diagnosis and therapy, St Louis, 1996, Mosby.)

### Sífilis latente

Es el período caracterizado por la ausencia de manifestaciones clínicas, que no implica una falta de progresión de la enfermedad, con pruebas serológicas positivas. Durante la sífilis latente puede producirse una recaída, más frecuente en el primer año, y cada recurrencia será menos florida. Este periodo de recidivas se divide en estadio latente temprano en el primer año (recaídas posibles) y latente tardío (recaída menos probables) tras el segundo año.

Las recidivas mucocutáneas son las más frecuentes. El 75% de las recaídas ocurren durante el primer año y son probablemente consecuencia de una disfunción de la inmunidad celular. La sífilis latente tardía se refiere a la enfermedad terciaria que es una enfermedad inflamatoria lentamente progresiva que puede afectar a cualquier órgano. Esta fase suele ser referida como neurosífilis (manifiestándose en forma de paresias, tabes dorsal, sífilis meningovascular), sífilis cardiovascular (aneurisma aórtico) o goma (infiltrados de monocitos y destrucción tisular en cualquier órgano)<sup>5</sup>.

La sífilis latente inicial se presenta en el primer año tras la infección, mientras que la sífilis latente tardía se inicia años después de la infección en el paciente no tratado y se acompaña de inmunidad relativa frente a la recidiva infecciosa y a un incremento en la resistencia frente a la reinfección. Durante esta fase, *Treponema pallidum* aún puede diseminarse de manera intermitente a través del torrente sanguíneo y las mujeres embarazadas con sífilis latente pueden infectar al feto intraútero. Además, se han observado casos de transmisión de la sífilis por transfusión de sangre de pacientes con sífilis latente de muchos años de duración<sup>15</sup>.

La sífilis latente tardía no tratada presenta tres formas posibles de evolución: 1) persistir durante toda la vida del paciente infectado, 2) evolucionar hacia sífilis tardía 3) resolverse espontáneamente. Cerca del 70% de los pacientes con sífilis latente no tratada, nunca presenta signos clínicos de sífilis tardía aunque la curación espontánea es dudosa<sup>15</sup>.

### **Sífilis tardía (terciaria)**

Una pequeña proporción de casos puede evolucionar a una fase tardía o terciaria de la sífilis, en la que se pueden afectar prácticamente todos los tejidos. Ocurre trascurridos varios años (6-8) de la enfermedad. Cursa con manifestaciones clínicas, aparentes o inaparentes que se desarrollan en más de un tercio de los pacientes no tratados, y cuya base patológica son las alteraciones en los *vasa vasorum* y las lesiones características denominadas gomas<sup>1,5</sup>.

La inflamación difusa y crónica que caracteriza a la sífilis terciaria puede producir una gran destrucción de casi cualquier órgano o tejido, pudiendo ocasionar: arteritis, demencia, ceguera, lesiones granulomatosas llamadas gomas que se pueden encontrar en el hueso,

piel y en otros tejidos. El nombre de sífilis terciaria refleja los órganos que están especialmente afectados: neurosífilis, sífilis cardiovascular<sup>4</sup>.

### Neurosífilis

Las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir durante cualquier fase o estadio de la enfermedad, pues el SNC a menudo es invadido en la fase de septicemia.

Por lo tanto, es necesario dividir la neurosífilis en aguda y tardía (crónica). La neurosífilis tardía se divide en fase asintomática y sintomática.

La neurosífilis sintomática tardía se divide en neurosífilis meningovascular y neurosífilis parenquimatosa. La neurosífilis meningovascular se debe al desarrollo de una endoartritis obliterante que afecta a los vasos sanguíneos de las meninges, encéfalo y médula espinal, que provoca múltiples áreas de infartos. Por lo general aparece de 5 a 10 años después de la enfermedad. La neurosífilis parenquimatosa se debe a la destrucción de las células nerviosas, sobre todo de la corteza cerebral; el resultado es un amplio daño parenquimatoso que se caracteriza por presentar una combinación de manifestaciones psiquiátricas y hallazgos neurológicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en paresia, afasia, manifestaciones psiquiátricas, etc. Destacan la tabes dorsal y el signo de la pupila de Argyll-Robertson.

En la tabes dorsal, el daño se produce sobre todo por desmielinización de los cordones posteriores de la columna dorsal, ganglios raquídeos y raíces dorsales que provocará la aparición de ataxia, parestesias, incontinencia fecal, trastornos vesicales, impotencia, pérdida del sentido de la posición y de la sensibilidad vibratoria, ausencia del reflejo rotuliano y aquileo, y pérdida de la sensibilidad dolorosa profunda y térmica.

El signo de Romberg (incapacidad para mantenerse de pie con los pies juntos y los ojos cerrados sin caerse) clásicamente está presente en pacientes con tabes dorsal debido al daño de la columna dorsal. La enfermedad articular degenerativa conocida como articulación de Charcot, y úlceras traumáticas o escaras en las extremidades inferiores y pies (resultantes de la pérdida de la sensibilidad) han sido manifestaciones descritas en libros clásicos de diagnóstico de la sífilis.

Las alteraciones oculares son frecuentes en la neurosífilis parenquimatosa, destacando el signo de la pupila de Argyll-Robertson que consiste en una pupila pequeña, irregular que se acomoda para la visión de cerca, pero no reacciona ante estímulos luminosos ni dolorosos. En un periodo de meses a años puede aparecer una atrofia óptica.



Cualquier par craneal puede estar afectado en la neurosífilis, destacando el II, VII y el VIII. El ojo y el oído pueden estarlo en cualquier estadio de la enfermedad, como manifestación acompañante de una meningitis aguda o como una manifestación aislada de sífilis secundaria o latente<sup>1</sup>.

Los trastornos oculares pueden ser: uveítis y panuveítis (muy frecuentes en pacientes VIH positivos), episcleritis, vitritis, retinitis, papilitis, queratitis intersticial, necrosis retiniana aguda y desprendimiento de la retina<sup>1,16,17</sup>. La otitis (sordera asimétrica, tinnitus) es otra variante de la neurosífilis<sup>18</sup>. El oído puede estar afectado en cualquier estadio, incluso en la sífilis congénita, en la que la otitis es bilateral y más severa que la afectación ótica de la sífilis adquirida<sup>1</sup>.

La afectación del VII par craneal (nervio facial), que inerva los músculos faciales y del cuello, conduce al desarrollo gradual de pérdida de expresión facial, temblor de los labios, lengua y de los músculos faciales, así como dificultad para articular palabras con múltiples sílabas<sup>1,5</sup>.

Se ha descrito un aumento de la incidencia de neurosífilis, a pesar del tratamiento adecuado de la sífilis precoz, en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>4</sup>.

### Sífilis cardiovascular

La lesión patológica subyacente es la endoarteritis obliterante que afecta los *vasa vasorum* de la aorta y que provocará una necrosis de la capa media con destrucción del tejido elástico y la consiguiente aortitis con aneurisma sacular, y con menos frecuencia, fusiforme. Hay una predilección por la aorta ascendente que lleva consigo la debilidad del anillo valvular aórtico.

La aortitis sintomática se presenta en un 10% de los pacientes no tratados. Se debe sospechar una aortitis sintomática por sífilis si se ven calcificaciones lineales en la aorta ascendente en la radiografía de tórax. Gracias al éxito del tratamiento antibiótico, la sífilis cardiovascular en la actualidad es una curiosidad<sup>1,5,19,20,21</sup>.

### Goma

Es una lesión granulomatosa, no específica, que se produce en la sífilis tardía. Es importantes clínicamente, ya que causa destrucción local. No es dolorosa, y se puede desarrollar en cualquier órgano pero es más frecuente en el sistema óseo, piel y mucosas.



Las manifestaciones cutáneas varían de nódulos superficiales a lesiones granulomatosas profundas, que pueden romperse para formar úlceras en sacabocado. La involución es seguida de una cicatriz fina, atrófica y no retráctil dispuesta en formas arqueadas.

Las existencia de gomas en los huesos pueden provocar fracturas o destrucción articular, pudiendo afectar al tracto respiratorio, provocando la perforación del tabique nasal o del paladar. Es importante diferenciarlas de otras lesiones granulomatosas y de neoplasias<sup>1,5</sup>.

## **7. SÍFILIS CONGÉNITA**

La infección del feto puede producirse en cualquier mujer con sífilis no tratada o tratada de forma incorrecta. Es más frecuente en los estadios precoces de la infección (durante la sífilis temprana). Generalmente, la transmisión ocurre a partir del cuarto mes de embarazo, por lo que si la madre recibe tratamiento en los primeros cuatro meses el feto no se infectará<sup>1,4</sup>. La gravedad clínica va desde el aborto tardío al parto pretérmino, muerte neonatal, infección neonatal e infección latente.

La sífilis congénita puede ser temprana o tardía y el cuadro clínico es variable. La infección temprana, que se observa antes del segundo año de vida, puede ser fulminante. En el periodo perinatal (lactante), la sífilis congénita puede manifestarse como una infección diseminada, o por lesiones que afectan a hígado, hueso o tejido mucocutáneo. El signo más temprano es generalmente, la rinitis, que se sigue de una erupción maculopapular descamativa difusa en palmas de las manos, pies y región perioral y perianal (que a diferencia de la sífilis adquirida en el adulto, pueden desarrollarse vesículas y ampollas que contienen gran cantidad de espiroquetas).

Puede producirse otras manifestaciones tempranas como: osteocondritis, anemia, hepatoesplenomegalia, neumonía grave o hemorragia pulmonar, afectación renal en forma de glomerulonefritis por inmunocomplejos y afectación del SNC<sup>1,5</sup>.

En la forma tardía, con una persistencia de más de dos años, puede originarse: queratitis intersticial, deformaciones de huesos y dientes (nariz en silla de montar, dientes en tonel, frente olímpica...), sordera por afectación del par craneal VIII, neurosífilis y otras manifestaciones terciarias<sup>5</sup>.

Las malformaciones dentales y óseas, ceguera, sordera y la sífilis cardiovascular son frecuentes en niños no tratados que sobreviven a la presentación inicial de la enfermedad<sup>4</sup>.

Manifestaciones
<u>Tempranas</u>
-Osteocondritis
-Exantema
-Anemia
-Hepatoesplenomegalia
-Ictericia
-Signos neurológicos
-Adenopatías
-Placas mucosas
<u>Tardías</u>
-P prominencias frontales
-Maxilares cortos
-Nariz en silla de montar
-Queratitis intersticial
-Sordera
-Arco palatino elevado
-Insicivos de Hutchinson
-Molares en mora
-Engrosamiento esternoclavicular
-Articulaciones de Clutton...etc

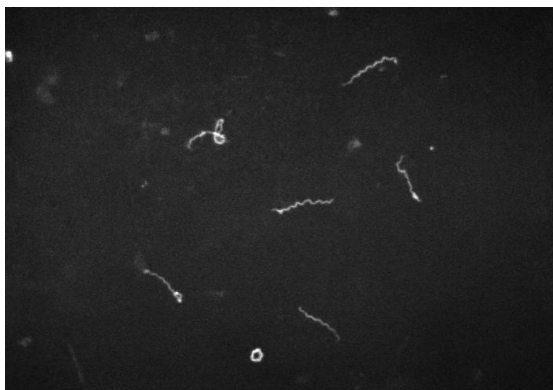
**Tabla 1.** Signos clínicos de la sífilis

## 8. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

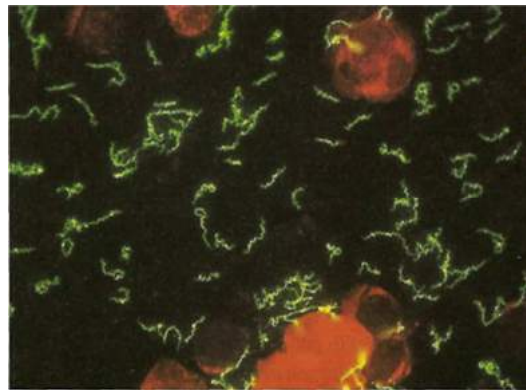
### 8.1. Detección directa de *Treponema pallidum*

#### 8.1.1. Microscopía

Las espiroquetas son excesivamente delgadas para poder ser visualizadas al microscopio óptico en muestras teñidas con Gram o con Giemsa. Sin embargo, las formas móviles se pueden observar en el microscopio de campo oscuro o mediante la tinción con anticuerpos específicos antitreponema marcados con colorantes fluorescentes.



**Figura 7.** *Treponema pallidum* observado con microscopía de campo oscuro:  
[http://fundacionio.org/img/bacteriology/img/treponea\\_pallidum\\_01.JPG](http://fundacionio.org/img/bacteriology/img/treponea_pallidum_01.JPG)



**Figura 8.** *Treponema pallidum* en una prueba con anticuerpos fluorescentes directos frente a este patógeno<sup>4</sup>. (Tomado de Morse Set al: Atlas of sexually transmitted diseases and AIDS, St Louis, 2003, Mosby.)

En la sífilis primaria, secundaria y en la congénita el examen en campo oscuro y la tinción de inmunofluorescencia directa es el método de laboratorio más rápido y directo para establecer el diagnóstico<sup>1</sup>.

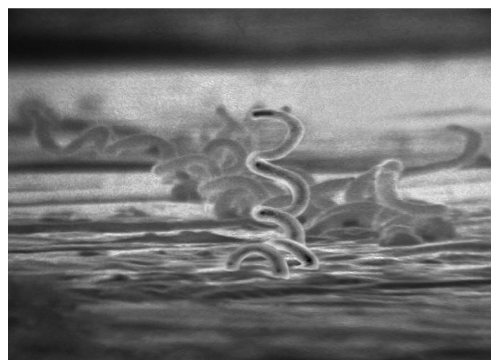
El examen con un microscopio de campo oscuro de los exudados de las lesiones cutáneas sólo es fiable cuando el material clínico con espiroquetas, que se mueven activamente, se examina de manera inmediata por un especialista con experiencia en microscopía. Las espiroquetas no sobreviven el transporte hasta el laboratorio, y los restos tisulares se pueden confundir con las espiroquetas. No se debe examinar el material recogido de las muestras bucales y rectales por la posibilidad de confundirla con treponemas saprófitos<sup>4</sup>.

El examen debe hacerse del trasudado seroso de las lesiones húmedas, que aparecen en el chancro primario, condiloma plano o una placa mucosa. Para el examen en campo oscuro, la superficie de la lesión debe ser limpiada con suero salino y raspada suavemente con una gasa seca de forma que no se produzca sangrado macroscópico.

El exudado seroso puede exprimirse sobre un portaobjeto de vidrio, cubrirse con un cubreobjeto y examinarse con microscopía de campo oscuro o contraste de fase. Si la preparación es demasiado espesa, se puede añadir una gota de suero salino no bactericida. Una lesión debe considerarse no sifilítica sólo después de 3 exámenes negativos. *Treponema pallidum* aparece brillante con aspecto de tirabuzón y un movimiento helicoidal con una ondulación de 90° característico alrededor de su punto medio<sup>1</sup>.



**Figura 9.** Microscopía electrónica de *T. pallidum*.  
Fuente: CDC/JoyceAyers©  
([http://fundacionio.org/img/bacteriology/cont/treponema\\_pallidum.html](http://fundacionio.org/img/bacteriology/cont/treponema_pallidum.html))



**Figura 10.** Microscopía electrónica de *T. pallidum*  
[http://www.gefor.4t.com/concurso/bacteriologia/Treponema\\_pallidum%209.jpg](http://www.gefor.4t.com/concurso/bacteriologia/Treponema_pallidum%209.jpg)

También puede emplearse una tinción con **inmunofluorescencia directa o indirecta o con inmunoperoxidasa** para detectar la presencia de *Treponema pallidum*.

Las pruebas de anticuerpos fluorescentes directos utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales marcados con fluoresceína dirigidos frente a *Treponema pallidum* en los frotis desecados de lesiones sospechosas, una vez fijados con acetona o metanol. La prueba es específica para los treponemas patógenos, por lo que se pueden examinar muestras tanto bucales (de lesiones orales) como rectales. Igualmente, permite teñir las espiroquetas inmóviles, por lo que no es preciso examinar las muestras inmediatamente después de su obtención<sup>1,5</sup>.

**Demostración en tejidos.** Requiere materiales obtenidos por biopsia, sobre los que se lleva a cabo una impregnación argéntica (tinción argéntica), o bien una tinción inmunofluorescente (DFAT-TP) o inmunoenzimática específica. La DFAT-TP utiliza un anticuerpo monoclonal muy específico de *Treponema pallidum*. Se puede utilizar para muestras cutáneas de sífilis secundaria o estadios sífilíticos tardíos (gomas), así como en los tejidos afectados de cerebro, placenta, cordón umbilical o piel en la sífilis congénita<sup>5</sup>. En la actualidad, debido a que la tinción argéntica puede llevar a confusión con los tejidos elásticos se prefieren las tinciones con anticuerpos específicos inmunofluorescentes o con inmunoperoxidasa de muestras anatomopatológicas no congeladas<sup>1,4</sup>.

### 8.1.2. Cultivo

No se debe cultivar *Treponema pallidum* en condiciones in vitro debido a la incapacidad del microorganismo de desarrollarse en los cultivos acelulares<sup>4</sup>.

La inoculación de animales de laboratorio (primates, testículos de conejo) es el único medio disponible en la actualidad para el aislamiento del microorganismo. La mayor experiencia se ha logrado con un crecimiento limitado de estos microorganismos en cultivos con células epiteliales de conejo, pero la replicación es lenta (tiempo de duplicación de 30 horas) y ha habido poco éxito en el mantenimiento de *Treponema pallidum* en estos cultivos.<sup>1</sup> Por su dificultad y peligrosidad solo se realiza en laboratorios de referencia<sup>5</sup>.

## 8.2. Detección indirecta de *Treponema pallidum*

El diagnóstico de sífilis en la mayoría de los pacientes se realiza mediante pruebas serológicas. Se utilizan dos tipos de pruebas, las pruebas biológicamente inespecíficas (no treponémicas) y las pruebas específicas (treponémicas).

### 8.2.1. Detección de anticuerpos reagínicos no treponémicos inespecíficos.

Se basan en la detección de anticuerpos IgG e IgM (llamados también anticuerpos reagínicos) dirigidos frente a un antígeno lipídico que es el resultado de la interacción de *Treponema pallidum* con los tejidos del huésped (cardiolipina-colesterol-lecitina)<sup>1</sup>.

El antígeno utilizado en las pruebas no treponémicas es la cardiolipina. Los primeros antígenos fueron extractos crudos provenientes de hígados o corazones vacunos, con frecuentes reacciones falsas positivas. En la actualidad es un preparado purificado que ha disminuido los falsos positivos. Las pruebas no treponémicas son los mejores métodos utilizados para el seguimiento de la respuesta al tratamiento, así como para el diagnóstico serológico en la sífilis latente temprana y tardía<sup>1,4,5</sup>.

Las pruebas reagínicas se dividen en:

- Floculación microscópica: VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), USR (*Unheated Serum Reagin*, puede emplearse con suero, utiliza el mismo antígeno no particulado que el VDRL pero estabilizado con EDTA y colina, reacción de floculación)<sup>22</sup>.

- Floculación macroscópica: RPR (*Rapid Plasma Reagin* ó prueba en tarjeta de reagentas plasmáticas rápidas), ART (prueba reagínica automatizada), TRUST (prueba con rojo de toluidina no calentada), RST (*Rapid Syphilis Test* ó prueba de detección rápida de reagentas).
- Enzimoimmunoensayo (ELISA) no treponémico: utiliza como antígeno el del VDRL<sup>5</sup>.

Estas pruebas son baratas, fiables y fáciles de realizar. Son útiles para el cribado de sueros en áreas geográficas de alta prevalencia, en los pacientes que ingresan en hospitales y de gran utilidad como indicador de eficacia del tratamiento.

Las dos pruebas que se usan con mayor frecuencia son la prueba VDRL y la prueba RPR. Ambas pruebas miden la floculación del antígeno cardiolipina con el suero del paciente de forma rápida<sup>4</sup>. El VDRL se realiza en un portaobjeto, en el que el suero tratado con calor (56°C durante 30 minutos para inactivar el complemento) se examina para determinar su capacidad para flocular o aglutinar una suspensión de un antígeno de cardiolipina-colesterol-lecitina<sup>1</sup>.

Tanto RPR como VDRL son buenos marcadores de la infección en su fase aguda y útiles en el control de la respuesta al tratamiento. EL RPR ha pasado a ser la prueba de cribado habitual para la selección de sueros en los laboratorios y en los bancos de sangre, puesto que se trata de una técnica más sencilla, requiere menor cantidad de suero y no hace falta calentarlo.

EL VDRL es la prueba de elección para el diagnóstico de neurosífilis en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>4,5</sup>.

Los resultados de estas pruebas varían durante la evolución de la enfermedad no tratada. Alcanzan su mayor título durante los estadios secundario y temprano latente y posteriormente descienden, a menos de 1:4 y deben disminuir a un título menor de 1:2 o negativizarse cuando se administra tratamiento adecuado.

El tratamiento con éxito de la sífilis primaria y secundaria y, en menor medida, de la sífilis tardía, lleva a una disminución de los títulos en las pruebas del VDRL y RPR. Estas pruebas deben ser negativas un año después de un tratamiento con éxito en la sífilis primaria y dos años después del tratamiento satisfactorio de una sífilis secundaria.

La mayoría de los pacientes con sífilis tardía deben tener pruebas negativas en el quinto año después del tratamiento; los pacientes tratados en el periodo tardío, o con múltiples episodios de reinfecciones, la caída de los títulos es más gradual.

Pueden persistir títulos bajos en el 50% de estos pacientes después de 2 años, sin que esto signifique fracaso terapéutico<sup>1</sup>. Por tanto, estas pruebas se pueden usar para controlar la eficacia del tratamiento o monitorizar la respuesta al mismo, aunque la seroconversión es más lenta en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, en aquellos con títulos iniciales muy elevados y en los que han tenido previamente sífilis<sup>4</sup>.

### 8.2.2. Detección de anticuerpos treponémicos específicos.

Estas pruebas detectan anticuerpos frente antígenos específicos de *Treponema pallidum* y establecen una alta probabilidad de infección, ya sea presente o producida en el pasado<sup>5</sup>. Los resultados de las pruebas treponémicas pueden ser positivos antes de que se hagan positivos los resultados de las pruebas no treponémicas en la sífilis primaria, o pueden permanecer positivos cuando las pruebas inespecíficas se tornan negativas en algunos pacientes con sífilis tardía<sup>4</sup>.

Las principales pruebas treponémicas son<sup>5</sup>:

- Inmunofluorescencia: FTA-ABS (anticuerpos absorbidos fluorescentes anti-treponema) o la prueba FTA-ABS DS (variante de la anterior con doble tinción).
- Hemaglutinación: TPHA y MHA-TP, ésta es una adaptación de la anterior en una placa de microtitulación.
- ELISA de anticuerpos treponémicos.
- Enzimoimmunoensayo de membrana (western-blot) treponémico.
- Prueba de inmovilización de *Treponema pallidum* (TPI).

El **FTA-ABS** es una prueba de inmunofluorescencia indirecta en la que las células de *Treponema pallidum* inmovilizadas en un portaobjetos se utilizan como antígeno. El portaobjeto se recubre de suero del paciente, que primero debe ser absorbido con antígeno de treponema no patógeno (*Treponema Reiter*) para eliminar los anticuerpos “naturales” que reaccionan de forma cruzada y que pueden haber sido inducidos frente a treponemas saprofitos de la cavidad oral o del tracto genital.



A continuación se añaden anti-inmunoglobulinas marcadas con fluoresceína con el propósito de detectar la presencia de anticuerpos específicos en dicho suero<sup>4</sup>. Es una técnica de referencia que está normalizada para una dilución de suero 1/5 y su interpretación puede ser bastante subjetiva. Además es una prueba costosa para aplicarla como prueba de cribado en población de bajo riesgo, por lo que su utilización se centra en confirmar los resultados positivos de los métodos no treponémicos<sup>5</sup>.

La prueba **TPHA** es una prueba de aglutinación en placa microtiter que consiste en una hemaglutinación pasiva con hematíes de cordero sensibilizados con un extracto antigénico de *Treponema pallidum* que se mezclan con diluciones del suero del paciente. Las partículas aglutinan cuando existen anticuerpos. Utiliza un absorbente para aumentar la especificidad, pero es menos sensible en la enfermedad temprana. El TPHA tiene la ventaja de ser más económico y más fácil de realizar que el FTA-ABS<sup>4,5</sup>.

La **MHA-TP** es una adaptación de la TPHA que utiliza una placa de microtitulación. Detecta anticuerpos treponémicos específicos<sup>1</sup>.

Tanto el test TPHA como el FTA-ABS no se usan como cribado por su gran complejidad sino que se utilizan como confirmatorio de un resultado positivo de una prueba no treponémica, puesto que su sensibilidad y especificidad son superiores. También, se utilizan en situaciones clínicas con alta sospecha de infección y con pruebas no treponémicas negativas, principalmente ante una posible sífilis tardía.

Una vez que estas pruebas se hacen positivas y el diagnóstico queda establecido, la utilidad de las mismas es limitada ya que pueden permanecer positivas durante toda la vida. Sin embargo, hasta un 10 % revierten a negativos, especialmente aquellos pacientes que son tratados precozmente y en los infectados por VIH<sup>5</sup>.

La prueba **TPI** raramente se usa en la actualidad. Determina la capacidad del suero del enfermo con anticuerpos más el complemento de inmovilizar a *Treponema pallidum* vivo, visualizándose en microscopio de campo oscuro. Dado que requiere el mantenimiento de *Treponema pallidum* con capacidad de replicación en conejos, es una prueba cara, lenta y difícil de realizar, su utilidad ha sido cuestionada por lo que sólo está al alcance de algunos laboratorios de investigación<sup>1</sup>.

Recientemente se han puesto a punto diversos enzimoanálisis (EIA) que parecen disponer de una sensibilidad y especificidad semejantes a las de las pruebas de



FTA-ABS y TPHA. Se encuentran comercializados equipos de **ELISA** indirectos que utilizan como antígeno extractos de *Treponema pallidum* sonicados, e incluso ha aparecido alguno con antígeno recombinante. La mayor ventaja de estos métodos radica en su capacidad de procesar grandes cantidades de muestras y en que la lectura es objetiva, ya que esta automatizada<sup>4,5</sup>.

La inmunotransferencia o **Inmunoblot** sólo la llevan a cabo en algunos laboratorios, normalmente centros de referencia. Se utiliza para aquellos casos en los que el resultado es indeterminado y se necesita confirmación de la sífilis, siendo importante en la sífilis congénita.

Como regla general, una prueba treponémica negativa indica ausencia de infección pasada o presente. La mayoría de las personas tratadas adecuadamente permanecen positivas para las pruebas treponémicas durante muchos años, y muchas por el resto de su vida. Al igual que las pruebas no treponémicas, las pruebas específicas pueden presentarse falsos positivos, aunque en mucha menor medida, como en el lupus eritematoso, adictos a drogas parenterales (ADVP), personas de edad avanzada, pacientes con enfermedades del colágeno, enfermedad de Lyme, etc<sup>5</sup>.

### 8.3. Pruebas en la neurosífilis

El estudio del LCR es esencial en los pacientes con signos y síntomas neurológicos y se recomienda también en aquellos con sífilis no tratada de duración desconocida o mayor de un año. Los parámetros biológicos de actividad son: pleocitosis de >5 células/ $\mu$ l, proteinuria superior a 45 mg/dl y VDRL positivo.

Las pruebas serológicas para la neurosífilis han evolucionado a lo largo del tiempo. El **VDRL** tiene alta especificidad, pero es poco sensible. La sensibilidad es elevada en la sífilis meningovascular y en la parálisis general progresiva, pero baja en la neurosífilis asintomática y en los cuadros de tabes dorsal. Es la única prueba normalizada para ser utilizada en LCR. La prueba FTA-ABS en LCR, tiene buenas expectativas. Un resultado negativo de la prueba de FTA-ABS u otra prueba treponémica en suero descarta una neurosífilis. El inmunoblot de IgM es más específico y sensible, pero la mayor experiencia ha sido con el índice de anticuerpos intratecales frente a *Treponema pallidum* (ITPA)<sup>5</sup>.

$$\text{ITPA} = \frac{\text{TPHA LCR} \times \text{IgG en suero}}{\text{TPHA en suero} \times \text{IgG en LCR}}$$

Cuando la barrera hematoencefálica esta intacta (relación de seroalbúmina/LCR>144), un índice mayor o igual a 3 denota la producción de anticuerpos locales. Si el paciente es tratado en fases tempranas este índice retorna a la normalidad pero, si se le administra el tratamiento tardíamente, se mantiene alterado incluso después de dos años<sup>1,5,23</sup>.

Por ello, el diagnóstico de neurosífilis activa depende de las combinaciones de varias pruebas serológicas reactivas, anormalidades en el recuento de células o proteínas, VDRL reactivo, producción local de anticuerpos antitreponema, o PCR con o sin síntomas neurológicos<sup>1</sup>.

Dada la presentación variable de la neurosífilis, el diagnóstico puede ser difícil, aunque la demostración de anticuerpos específicos treponémicos en el LCR ayuda al diagnóstico. Por ello, los clínicos deben usar una combinación de datos clínicos y de laboratorio para hacer el diagnóstico.

Conviene tener en cuenta lo siguiente: a) el diagnóstico de neurosífilis no puede hacerse sin una prueba treponémica específica, excepto si existe una inmunodepresión grave, b) una prueba VDRL positiva en LCR indica una neurosífilis activa, c) una técnica de PCR de *Treponema pallidum* positiva establece también el diagnóstico, d) cualquier anormalidad en el LCR con manifestaciones clínicas compatibles sugiere una neurosífilis activa, e) la presencia de anticuerpos anti-treponémicos en el LCR es muy sugestiva de este diagnóstico<sup>5</sup>.

El diagnóstico de la neurosífilis tardía asintomática se realiza en pacientes que no tienen manifestaciones clínicas pero sí anormalidades del líquido cefalorraquídeo (LCR) como pleocitosis, aumento de proteínas, disminución de la glucosa o una respuesta positiva en la prueba VDRL. La producción local, en el LCR, de anticuerpos frente a *T. pallidum*, una PCR positiva y un título en suero de RPR  $\geq 1/32$  son sugestivas de neurosífilis activa. La neurosífilis asintomática es la presentación más frecuente de la neurosífilis<sup>1</sup>.

#### **8.4. Pruebas en la sífilis congénita**

En los exámenes serológicos, la obtención de resultados positivos de anticuerpos en hijos de madres infectadas pueden representar la transferencia pasiva de anticuerpos o una respuesta inmunitaria específica frente a la infección. Estas dos posibilidades se distinguen al determinar el título de anticuerpos en los sueros del niño a lo largo de un período de 6

meses. El título de anticuerpos en los niños no infectados disminuye hasta alcanzar valores indetectables a los 3 meses de nacer, mientras que permanece elevado en niños con sífilis congénita<sup>4</sup>.

La mejor combinación para el diagnóstico de sífilis congénita es la inmunotransferencia de Ig M (Western blot para Ig M específica frente a *Treponema pallidum*) y la detección por inmunofluorescencia del antígeno de la espiroqueta en muestras de la nasofaringe y cordón umbilical. El mejor método para monitorizar a estos niños es con pruebas no treponémicas cuantitativas realizadas a lo largo de varios meses<sup>1</sup>.

### 8.5. Falsos positivos y falsos negativos en la sífilis

La difícil interpretación de los resultados en el diagnóstico indirecto de la sífilis hace tener en cuenta determinadas situaciones clínicas y patologías asociadas que puedan llevar a un diagnóstico incierto. Por ello, debemos tener claro una serie de situaciones:

Puesto que las reacciones positivas con las pruebas no treponémicas se producen al final de la primera fase de la enfermedad, los hallazgos serológicos pueden ser negativos en muchos pacientes que tienen chancros. Sin embargo, los resultados serológicos son positivos en los tres primeros meses en todos los pacientes, y permanecen positivos en los pacientes con sífilis secundaria no tratada.

Los títulos de anticuerpos disminuyen lentamente en pacientes con sífilis no tratada, y los resultados serológicos pueden ser negativos entre el 25% y 30% de los pacientes con sífilis tardía. Aunque los resultados de las pruebas treponémicas pueden mantenerse positivos durante toda la vida, la obtención de resultados negativos no es fiable en los pacientes con SIDA.

Hay que tener en cuenta que el tratamiento con éxito de la sífilis primaria y secundaria y, en menor medida, de la sífilis tardía, lleva a una disminución de los títulos en las pruebas de VDRL y RPR, aunque este descenso es más lento en pacientes con enfermedad en estadio avanzado, en aquellos con títulos iniciales muy elevados y en los que han tenido previamente sífilis.

Las pruebas treponémicas se ven influenciadas en menor medida por el tratamiento que las pruebas de VDRL y RPR, observándose seroconversión en menos del 25% de los pacientes tratados con éxito durante la primera fase de la enfermedad.

La obtención de resultados positivos en las pruebas serológicas en los hijos de madres infectadas pueden representar la transferencia pasiva de anticuerpos o una respuesta inmunitaria específica frente a la infección. Estas dos posibilidades se distinguen al determinar el título de anticuerpos en los sueros del niño a lo largo de un período de 6 meses. El título de anticuerpos en los niños no infectados disminuye hasta alcanzar valores indetectables a los 3 meses de nacer, mientras que permanece elevado en los niños con sífilis congénita<sup>4</sup>.

La especificidad de las pruebas no treponémicas es de al menos el 98%. El antígeno utilizado en estas pruebas detecta tanto anticuerpos de sífilis como de otras enfermedades no treponémicas agudas o crónicas. Los falsos positivos pueden deberse a:

.Infecciones virales (hepatitis, sarampión, varicela, mononucleosis infecciosa).

.Otras enfermedades infecciosas como la malaria, infección temprana por el VIH, *Mycoplasma pneumoniae*<sup>5</sup> ó lepra.

.Otras causas no infecciosas como vacunas, enfermedades del colágeno, autoinmunes, embarazo, toxicomanías y edad avanzada.

.También existen falsos positivos producidos por anticuerpos anti-cardiolipina en ausencia de infección treponémica<sup>4</sup>.

Hay que tener en cuenta que la sensibilidad en las pruebas no treponémicas es buena, pero en estadios tempranos de la sífilis primaria y en la sífilis tardía pueden ser negativas, y pueden existir también falsos negativos debidos al efecto prozona, que consiste en un resultado negativo o positivo débil que se observa hasta en un 2% de los infectados, especialmente en la fase de sífilis secundaria. Para solventarlo, se debe realizar diluciones séricas mayores cuando existe sospecha de la enfermedad. Este efecto prozona suele ocurrir en embarazadas, usuarios de drogas por vía parenteral o pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual<sup>5</sup>.

Los resultados falsos positivos temporales suelen aparecer en pacientes con enfermedades febriles agudas, tras la vacunación, y en mujeres embarazadas.

Las reacciones falsas positivas mantenidas se registran con una mayor frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas autoinmunitarias o infecciones que afectan al hígado o que causan una gran destrucción tisular.

La especificidad de las pruebas treponémicas oscila entre un 97 y un 99%, y la mayoría de los falsos positivos se da en pacientes con niveles elevados de inmunoglobulinas y enfermedades autoinmunitarias. Muchos de los falsos positivos se pueden eliminar usando una prueba de transferencia de Western, la cual podría convertirse en la prueba de confirmación preferida <sup>4</sup>.

En una población seleccionada esta situación de falsos positivos ocurre en menos del 1 % de los casos y guardan relación con un estímulo inmunológico continuado. Pueden ser agudas o transitorias (< 6 meses) o crónicas (> 6 meses).

De forma ocasional es raro que los falsos positivos de las pruebas no treponémicas tengan un título superior a 1/8. Un VDRL o RPR positivo puede ser verificado y la sífilis excluida mediante una FTA-ABS o TPHA. Puede darse la posibilidad de que estas técnicas den resultados falsos positivos, en cuyo caso se distinguirían por el patrón arrosariado de la inmunofluorescencia sobre los treponemas y, sobre todo, con una prueba funcional de TPI<sup>5</sup>.

<u>Pruebas no treponémicas</u>	<u>Pruebas treponémicas</u>
Infección vírica	Pioderma
Artritis reumatoide	Tumores cutáneos
Lupus eritematoso sistémico	Acné común
Enfermedad aguda o crónica	Micosis
Embarazo	Úlceras crurales
Vacunación reciente	Artritis reumatoide
Drogadicción	Psoriasis
Lepra	Lupus eritematoso sistémico
Malaria	Embarazo
Infección por VIH <sup>2</sup>	Drogadicción
	Procesos autoinmunitarios
	Herpes genital

**Tabla 2.** Situaciones que se asocian a falsos positivos en los resultados de las pruebas serológicas<sup>4</sup>

## 8.6. Algoritmos en el diagnóstico de la sífilis

Existen dos algoritmos en cuanto al diagnóstico de sífilis:

**Algoritmo diagnóstico tradicional:** Se realiza mediante una prueba no treponémica (RPR ó VDRL) y en el caso en que ésta sea positiva se procede a la realización de una prueba treponémica posterior (EIA, FTA abs, CIA, TPHA...). Este método tiene como ventajas que es coste efectivo para laboratorio pequeños con recursos limitados, permite la monitorización del tratamiento y se correlaciona con el estadio de la enfermedad; sin embargo es subjetivo, de operatividad manual, su uso como cribado pierde especificidad y posee baja sensibilidad en el periodo ventana (5-15 días de aparición del chancro), en sífilis primaria, latente y en el fenómeno prozona.

**Algoritmo diagnóstico inverso:** primero se realiza una prueba treponémica (EIA, CIA...), en caso de positividad de la misma, se prosigue con un test no treponémico (RPR/VDRL cuantitativo); si éste es negativo realizamos un segundo test treponémico diferente (TPHA por ejemplo). Este algoritmo diagnóstico permite detectar anticuerpos específicos mediante una serie de ventajas con respecto al algoritmo tradicional: Automatización (CIA,EIA...) que facilita el diagnóstico de altos volúmenes de demanda, interpretación objetiva de los resultados, disminución de errores mediante comunicación LIS, detección de numerosas reactividades aisladas de test treponémicos, mayor sensibilidad en sífilis primaria, latente y pacientes tratados. En cambio, como desventajas pueden detectarse falsos positivos ocasionales en conectivopatías, Lyme, enfermedades autoinmunes o embarazo. La realización de un segundo test en una nueva muestra puede aclararnos la situación sobre todo en embarazadas: a mayor título o índice hay menos probabilidad de falso positivo<sup>24</sup>.

## 8.7. Técnicas de biología molecular

Los métodos de amplificación de ácidos nucleicos aumentan la sensibilidad de los métodos de detección de *Treponema pallidum*, siendo útiles en los casos en que el resto de pruebas muestran una baja sensibilidad, como es el caso del diagnóstico de la sífilis congénita, neurosífilis, en la sífilis temprana y cuando existe la necesidad de distinguir entre una reinfección o una infección antigua. Son muy específicas pero no distinguen microorganismos vivos de muertos<sup>1,5</sup>.

## 9. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la sífilis primaria debe realizarse principalmente con las infecciones por el virus herpes, el chancroide y las lesiones genitales traumáticas sobreinfectadas.

El herpes genital primario suele comenzar con una erupción eritematosa dolorosa que da lugar a un grupo de vesículas acompañadas de adenopatía regional y síntomas sistémicos. Tiene una evolución de 10 a 14 días. El herpes genital recurrente es menos florido y se caracteriza por vesículas leve o moderadamente dolorosas y ausencia de adenopatías. La erupción de la sífilis nunca es vesicular excepto en la sífilis congénita.

El chancroide se caracteriza por una o más úlceras dolorosas, exudativas e induradas, asociadas a adenopatías dolorosas a la palpación que se ulceran y supuran si no son tratadas. La úlcera tiene bordes sobre elevados y sangra con facilidad.

Las verrugas venéreas tempranas, el granuloma inguinal, el linfogranuloma venéreo, la tuberculosis, las infecciones por micobacterias atípicas, la tularemia, esporotricosis, el carbunco, la fiebre por mordedura de rata o cualquier úlcera genital puede parecerse a la sífilis primaria temprana<sup>1</sup>.

## 10. TRATAMIENTO, PREVENCIÓN Y CONTROL

### 10.1. Tratamiento

El manejo de la sífilis ha sido un reto social y de salud pública en toda la historia de la medicina. Las referencias a la sífilis ocurren en todos los registros históricos. La terapia para la sífilis fue un tema importante de investigación científica hasta la mitad del siglo XX. Antes del descubrimiento de la penicilina se utilizaron muchas y variadas terapias, incluyendo compuestos con mercurio, bismuto y terapias frente a la malaria que consistían en la inoculación de *Plasmodium vivax* en pacientes con neurosífilis con la esperanza de que la fiebre inducida por *Plasmodium* consiguiera destruir las espiroquetas<sup>25</sup>.

A principios del siglo XX, el descubrimiento por Paul Ehrlich de la eficacia de Salvarsán (compuesto 606), un compuesto de arsénico, allanó el camino para un tratamiento más eficaz. Sin embargo, las terapias no estaban estandarizadas y todas tenían algún aspecto en común: tratamientos largos, intensivos y efectos secundarios tóxicos, lo

que llevó a algunos a especular que el tratamiento era peor que la enfermedad. Hasta 1940, el tratamiento para la sífilis fue difícil y de dudosa eficacia.

El descubrimiento por Alexander Fleming de la penicilina cambió el tratamiento de la sífilis. Por primera vez apareció un tratamiento eficaz y muy seguro, pero los compuestos de penicilina iniciales tenían vidas medias muy cortas y había mucha incertidumbre sobre la dosis adecuada. Los primeros estudios usaron la sal sódica de la penicilina, y se determinó una dosis total de penicilina para la curación de la infección, aunque el fármaco tenía que ser administrado a intervalos de dosificación cortos.

Posteriormente, se crearon formulaciones de acción más prolongada, incluyendo penicilina con cera de abejas-aceite y la penicilina procaína, que permitía una dosificación diaria más práctica. La creación en formas de depósito incluyendo PAM (penicilina en aceite con monoestearato de aluminio) y penicilina G benzatina, podían administrarse durante intervalos más largos entre dosis.

Los estudios realizados en la década de 1940 y 1950 con miles de pacientes demostraron claramente la utilidad de la penicilina para el tratamiento de la sífilis. El apoyo de los ensayos, así como los años de experiencia, hicieron que la penicilina G benzatina se convirtiese en el pilar de la terapia en los EE.UU. para el tratamiento de la sífilis temprana.

A pesar de su estatus de "medicamento maravilla" surgieron algunos inconvenientes: se requería administración parenteral, y debido a que se utilizó ampliamente surgieron alergias. Además, en entornos de escasos recursos el acceso a material de inyección seguro era limitado.

Las terapias alternativas comenzaron a ser evaluados en los años 1950 y 1960. La eritromicina demostró, por primera vez sus propiedades antitreponémicas. Sin embargo, la dosis, duración y formulación fueron poco claras. Informes iniciales favorecieron la formulación como estolato; pero la hepatotoxicidad, especialmente en pacientes embarazadas, dio lugar a su desaprobación posterior.

Tras algunos estudios y series de casos, se recomendó un total de 20 gr de eritromicina por vía oral en dosis fraccionadas para el tratamiento de la sífilis temprana<sup>26</sup>.



En 1965 el CDC inició un estudio comparativo para hacer frente a la falta de datos que comparaban los regímenes de tratamiento recomendados. Schroeter y col. recomendaron que el tratamiento de 20 gr de eritromicina se aumentara a 30 gr debido al elevado número de fracasos con dosis más baja<sup>26,27</sup>.

Años más tarde, la continua incertidumbre y preocupación por la adherencia del paciente a múltiples dosis diarias, informes de fracaso del tratamiento así como su utilización en las mujeres embarazadas llevó a eliminar la eritromicina de las recomendaciones de tratamiento.

Los estudios sobre la tetraciclina como terapia de la sífilis observaron que 30 gr de tetraciclina durante 10 días podía ser eficaz. Pero las tetraciclinas siguieron sin ser recomendadas debido a la hepatotoxicidad materna y efectos adversos fetales en embarazadas.

La doxiciclina pronto se convirtió en el medicamento preferido sobre las tetraciclinas, debido a su dosificación favorable: cada 12 horas frente a cada 6. Inicialmente los tiempos de administración fueron prolongados, pero después se recomendaron 14 días de terapia y en la actualidad siguen siendo la terapia alternativa estándar a penicilina G benzatina en los EE.UU<sup>26</sup>.

En la actualidad, la penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *Treponema pallidum*, pues su eficacia es bien conocida. Sin embargo, para que sea adecuado hay que tener en cuenta una serie de recomendaciones obtenidas de las infecciones experimentales:

- a) *Treponema pallidum* se regenerará tras 18-24 horas si los niveles de penicilina en sangre está por debajo de la concentración mínima inhibitoria
- b) Se necesita una concentración de penicilina mayor de 0,03µg/ml para asegurar un efecto bactericida
- c) Para curar una sífilis precoz se requiere una concentración adecuada mantenida durante 7 días<sup>5</sup>.

Las pautas de tratamiento varían en todo el mundo, es decir, las directrices norteamericanas son diferentes a las utilizados en Europa, incluso dentro de Europa las directrices difieren entre algunos países.

Los regímenes de tratamiento recomendados se basan en el estadio de la sífilis al diagnóstico, lo que refleja los supuestos de que las infecciones más recientemente adquiridas (primaria, secundaria o latente temprana) puede ser tratada de forma fiable con tratamientos de duración más corto que las infecciones más duraderas (latente tardía o terciaria). Así entre las personas con sífilis latente, es necesario la clasificación en etapas tempranas o tardías para la determinación de la duración del tratamiento<sup>26</sup>.

En la sífilis temprana (primaria, secundaria) así como la sífilis latente precoz en la que el periodo desde el contagio sea inferior a un año, el tratamiento recomendado es penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades internacionales (UI) por vía intramuscular en una dosis única, debiendo examinar y tratar igualmente a los compañero sexuales. En caso de que el contagio haya sido hace más de un año (sífilis latente tardía y sífilis terciaria) o contagio de duración desconocida se recomienda penicilina G benzatina 2,4 millones UI por vía intramuscular semanal, 3 semanas consecutivas<sup>26,28</sup>.

Ante la neurosífilis, sífilis oftálmica y ótica el tratamiento de elección es penicilina G sódica 3-4 millones de unidades cada 4 horas por vía intravenosa o en infusión continua, durante 10-14 días<sup>28</sup>. Otras opciones son 2,4 millones de UI de penicilina procaína diarias junto con 500 mg cada 4 horas de probenecid durante 10 a 14 días<sup>2</sup>.

En los paciente con neurosífilis, a pesar del tratamiento adecuado, *Treponema pallidum* puede persistir en el SNC, la cámara anterior del ojo o el laberinto del oído interno, al parecer debido a que en estas localizaciones no se consigue una concentración elevada de penicilina durante más de 7 días<sup>28</sup>.

### **10.1.1. Tratamiento en poblaciones especiales**

#### Sífilis en el embarazo

La penicilina sigue siendo el único tratamiento recomendado para la sífilis durante el embarazo. En situaciones de alergia a la penicilina, será necesaria la desensibilización, pues tanto tetraciclinas como cloranfenicol están contraindicadas explícitamente durante el embarazo. Si no fuese posible la desensibilización, como última alternativa podría utilizarse ceftriaxona 2g/día por vía intravenosa durante 14 días.

A pesar de la mala percepción generalizada de que se requieren 2 (o más) semanas de tratamiento con penicilina, en la sífilis temprana durante el embarazo, la dosificación recomendada es la misma que para las pacientes no embarazadas.

Después del tratamiento debe seguirse la evolución de las pruebas reagínicas mediante controles a los 2, 6 y 12 meses tras una sífilis primaria, hasta 2 años en el caso de una sífilis de más de un año de evolución y hasta 5 años en las pacientes con sífilis terciaria. Si trascurrido este tiempo el título de anticuerpos no ha disminuido en al menos 4 diluciones, debe examinarse el LCR y plantearse la administración de una nueva pauta de tratamiento<sup>26,28</sup>.

Lo ideal es que tanto el diagnóstico como el tratamiento de la sífilis en mujeres embarazadas se realice durante el primer o segundo trimestre pues se han observado peores resultados asociados al tratamiento en el tercer trimestre. La terapia durante o después del segundo trimestre debe ir acompañada de la evaluación fetal por ultrasonido (si fuese posible) con posteriores exámenes serológicos en los niños de madres infectadas<sup>26</sup>.

### Sífilis congénita

Se recomienda efectuar el tratamiento en aquellos niños nacidos de madres no tratadas correctamente, y es de elección la penicilina G sódica o la penicilina G procaína. En caso de penicilina G sódica, se recomienda una dosis de 50.000 Unidades/ kilogramo cada 8 horas por vía intravenosa (iv) durante 10 días,<sup>5,28</sup> y si es con penicilina G procaína 50.000 Unidades/ kilogramo y día por vía intramuscular durante 10 días<sup>28</sup>.

### Pacientes con VIH y sífilis

El tratamiento de la sífilis temprana en los pacientes coinfectados con VIH es igual que para pacientes VIH negativos.

Diversos estudios han sugerido que los pacientes coinfectados con VIH y sífilis temprana deben ser tratados con cursos prolongados de penicilina G benzatina. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado<sup>29</sup> no demostró un aumento significativo de las tasas de fracaso en pacientes coinfectados por VIH y sífilis en comparación con los pacientes con sífilis sin VIH.

Los regímenes de tratamiento de sífilis precoz por tanto siguen siendo los mismos para personas con y sin infección por VIH. El seguimiento de estos pacientes es

especialmente importante ya que los títulos de las pruebas no treponémicas pueden tardar más en decrecer<sup>26</sup>.

En pacientes con SIDA y con cifras de linfocitos CD4<350, antes de iniciar tratamiento, es aconsejable descartar la afección del SNC mediante el estudio del LCR, debiendo tener en cuenta la existencia de manifestaciones neurológicas, oftálmicas, psiquiátricas o cardíacas, la sífilis en estadio de latencia, sífilis terciaria, y la persistencia después de tratamiento de títulos elevados ( $\geq 1/32$ ) en las pruebas reagínicas, ya que títulos de  $\geq 1/16$  indican infección activa.

Se considera por lo tanto, que si un paciente VIH positivo tiene sífilis primaria o secundaria puede administrársele una dosis única de 2,4 millones de UI de penicilina G benzatina intramuscular<sup>28</sup>.

Sin embargo en estos pacientes en ocasiones es difícil precisar el tiempo de evolución y las manifestaciones pueden ser más severas y atípicas, por lo que de forma ideal en pacientes con sífilis latente de duración desconocida o con sífilis latente tardía deben administrarse 7,2 millones de UI de penicilina G benzatina intramuscular, dividida en tres dosis de 2,4 millones de UI en aplicaciones semanales.

Si existe alergia a penicilina, se recomienda administrar doxiciclina a dosis de 100 mg cada 12 horas, o tetraciclina a dosis de 500 mg cada seis horas durante 28 días con seguimiento serológico estrecho y valoración clínica para asegurarnos que se logre la curación<sup>2</sup>.

### **10.1.2. Terapias alternativas**

Aunque la penicilina sigue siendo el único tratamiento recomendado para la sífilis, las alergias son frecuentes, así como las barreras en su administración parenteral, tales como grandes volúmenes de administración, el coste y las dificultades en el almacenamiento (requisito de refrigeración), todo ello ha estimulado a la búsqueda de terapias alternativas. Los tratamientos con ceftriaxona y azitromicina se consideran eficaces, aunque ambos tienen limitaciones.

Las cefalosporinas han mostrado ser eficaces en el tratamiento de la sífilis temprana en concentraciones relativamente bajas, pero las cefalosporinas orales, así como

formulaciones de penicilina orales disponibles, requieren múltiples dosis diarias, y los datos acerca de la eficacia son limitadas.

La ceftriaxona superó muchos de estos obstáculos debido a su larga vida media que permite la dosificación diaria. Además, posee una mejor penetración en el LCR con respecto a la penicilina G benzatina, lo cual es importante dado el hallazgo de que los treponemas están a menudo presentes en el LCR incluso en la sífilis temprana<sup>26</sup>.

Algunos estudios con un reducido número de casos apoyan la eficacia de la ceftriaxona<sup>30,31</sup>. Sin embargo, no hemos encontrado grandes estudios realizados que determinen mayor eficacia en el régimen de dosificación y duración<sup>32</sup>. Las guías de tratamiento de infecciones de transmisión sexual (ITS) de los CDC sugieren un régimen de dosificación de ceftriaxona 1 g por vía intramuscular o intravenosa diaria durante 10-14 días, pero esto solo se ha demostrado en pequeños estudios clínicos<sup>26,33</sup>.

Por otro lado, la ceftriaxona no resuelve completamente el problema de los pacientes alérgicos a la penicilina, ya que pueden darse casos de posible reacción cruzada, pero proporciona una alternativa terapéutica válida<sup>26</sup>.

Dada la eficacia de los antibióticos macrólidos para el tratamiento de la sífilis, la azitromicina también se ha estudiado como una terapia alternativa. Su facilidad de administración y su larga vida media, sugirió que una sola dosis de azitromicina podría ser una alternativa adecuada a la penicilina. El éxito temprano, junto con el apoyo de tres grandes ensayos,<sup>34,35,36</sup> dio lugar a un considerable entusiasmo, en particular para entornos con recursos limitados, así como para su uso como tratamiento en los brotes de sífilis<sup>26</sup>.

Sin embargo, se informó de fracasos del tratamiento con azitromicina asociados a una mutación en 23S rRNA relacionado con resistencia a macrólidos en San Francisco, tanto en los pacientes tratados por sífilis temprana, como en los contactos.<sup>37</sup> También se han registrado fracasos terapéuticos en China,<sup>38</sup> y Canadá.<sup>39</sup> Se ha analizado la mutación 23S rRNA, que fue encontrada en el 88% de las muestras de Dublin, el 22% en San Francisco, el 13% en Seattle y el 11% en Baltimore, sugiriendo una mayor frecuencia de la mutación<sup>40</sup>. El análisis de un ensayo de seguimiento por Hook et al. no mostró ninguna resistencia a macrólidos en Madagascar, donde la existencia de cepas de *Treponema pallidum* con esa mutación 23S rRNA fue rara,<sup>41</sup> y no se reportaron fracasos en el tratamiento en ensayos en Tanzania y Uganda<sup>42</sup>. Por lo tanto, aunque la terapia con azitromicina ha sido muy eficaz contra la sífilis, se recomienda precaución con su uso, y

monitorizar el seguimiento de los pacientes tratados con este macrólido ante el fracaso del tratamiento<sup>26</sup>.

Por todo ello, como alternativa terapéutica, las guías actuales recomiendan:

Ante un contagio inferior a un año (sífilis primaria, secundaria y estadios precoces de sífilis latente) el tratamiento con doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral durante 14 días (prolongando el tratamiento hasta 28 días en caso de sífilis latente en fases precoces), ceftriaxona 1 g intramuscular 10-14 días (la administración intramuscular de ceftriaxona debe diluirse con lidocaína al 1%) ó azitromicina 2g en dosis única, pero teniendo en cuenta, como hemos mencionado anteriormente, que se han descrito cepas resistente a macrólidos y fracasos de tratamiento.

Ante un contagio de más de un año (sífilis latente tardía o terciaria) o contagio de duración desconocida se recomienda doxiciclina 100 mg cada 12 horas, vía oral durante 28 días o ceftriaxona 1 g intramuscular o intravenosa durante 14 días<sup>28</sup>.

En casos de neurosífilis, sífilis oftálmica u ótica en pacientes alérgico a penicilina intentar la desensibilización en el hospital, y si no fuese posible, emplear ceftriaxona 2 g por vía intravenosa durante 14 días,<sup>32</sup> doxiciclina 200 mg cada 12 horas oral durante 21 días o cloranfenicol 500 mg cada 6 horas por vía oral durante 28 días<sup>28</sup>.

### **10.1.3. Reacción de Jarisch-Herxheimer**

En ocasiones en algunos pacientes puede aparecer la reacción de Jarisch-Herxheimer; se trata de una reacción sistémica parecida a la sepsis por gramnegativos que generalmente comienza 1 a 2 horas después de iniciar el tratamiento de la sífilis con antibióticos eficaces, en particular con penicilina. Suele ocurrir aproximadamente en el 50% de los pacientes<sup>28</sup>.

Esta reacción se caracteriza por la aparición súbita de fiebre con escalofríos, mialgias, cefalea, vasodilatación con rubor, taquicardia, hiperventilación, obnubilación en grado variable e hipotensión leve. Se autolimita en menos de 24 horas, existiendo grados variables de gravedad pero con efectos perjudiciales agudos.

Esta reacción ha sido correlacionada con la liberación de pirógenos termoestables por las espiroquetas. Los pacientes deben ser advertidos de la reacción antes del tratamiento. Puede prevenirse o tratarse con AINEs (aspirina cada 4 horas durante 24 a 48 horas) o corticoides (como por ejemplo prednisona), sobre todo en pacientes con sífilis

cardiovascular, neurosífilis sintomática y en pacientes embarazadas, para evitar complicaciones.

Es especialmente frecuente en la sífilis secundaria (70-90%) y cuando se emplea penicilina, pero puede ocurrir en cualquier estadio (10 a 25%), aunque se observa raramente en el tratamiento de la neurosífilis<sup>1,28</sup>.

#### 10.1.4. Seguimiento del tratamiento

Debido a que *Treponema pallidum* no puede ser cultivado, las pruebas serológicas siguen siendo el pilar para el seguimiento de los afectados. El control de los pacientes con sífilis temprana debe incluir una evaluación clínica continuada con repetición de las pruebas serológicas, utilizando la misma prueba no treponémica (RPR o VDRL) realizada en el momento del diagnóstico inicial, debiendo realizarse a los 6 y 12 meses después.

La respuesta serológica al tratamiento (curación) se define como una disminución de cuatro veces (dos dilución) el título en una prueba no treponémica (RPR, VDRL) dentro de los 6 meses de tratamiento<sup>26</sup>.

En la práctica clínica se ha observado que durante el tratamiento puede ser probable el fracaso y/o la reinfección. En aproximadamente el 20% de afectados con sífilis a los 6 meses el tratamiento puede fracasar debido a que tras el mismo no cambian los títulos de las pruebas serológicas,<sup>33</sup> esta situación se describe en la literatura como “estado serofast” en la cual los pacientes, tras recibir el tratamiento apropiado, siguen manteniendo las pruebas no treponémicas positivas<sup>26</sup>.

Este grupo de pacientes son una fuente de preocupación para los médicos, pues se desconoce cuál será la sistemática más adecuada: si la evaluación del retratamiento o la vigilancia, reservándose una evaluación adicional (la punción lumbar) o retratamiento para aquellos en los que los títulos de las pruebas aumenten en dos o más diluciones<sup>26</sup>.

Un estudio realizado por Seña et al. determinó que el fracaso en el tratamiento a los 6 meses fue más común entre las personas con mayor edad, sífilis tardía, bajos títulos de RPR inicial y con más parejas sexuales<sup>43</sup>. En el mismo estudio, todos estos pacientes se volvieron a tratar con penicilina benzatina a los 6 meses por protocolo. El análisis secundario de estos pacientes reveló que sólo un 27% adicional de los mismos mostraron criterios de cura serológica<sup>44</sup>.

Estos datos pueden servir de orientación respecto a qué pacientes pueden demostrar que el retratamiento cambia la respuesta serológica. Algunos autores consideran que la fase

de la enfermedad, género, edad así como el título de RPR inicial son factores cruciales asociados con la cura serológica<sup>45</sup>.

La consideración del retratamiento es dependiente de los objetivos de la terapia puesto que una sola dosis de penicilina hace que los pacientes no sean infecciosos a las parejas sexuales, hecho importante desde el punto de vista de la salud pública. La falta de respuesta serológica no es una preocupación importante excepto en el caso de que los pacientes “serofast” corran el riesgo de progresión a etapas posteriores de la infección, es decir, neurosífilis o la sífilis cardiovascular. Sin embargo, dada la rareza de la neurosífilis, es poco probable que todos o incluso la mayor parte de estos pacientes con falta de respuesta serológica experimente progresión de la enfermedad<sup>26</sup>.

Otras dos situaciones que plantean problemas especiales para los médicos que participan en la atención de la sífilis son los pacientes con VIH y las embarazadas, para los que se han propuesto dosis más altas o una terapia prolongada para asegurar resultados óptimos de tratamiento<sup>26</sup>.

En la literatura se sugiere que las personas con VIH y sífilis tienen un declive serológico más lento<sup>29,46</sup>. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado, el aumento de la duración del tratamiento no afectó a los resultados en cuanto a la respuesta serológica<sup>33</sup>.

Aun así, debido a la persistente preocupación sobre el fracaso del tratamiento, en las personas con VIH y sífilis, se recomienda un seguimiento más prolongado, con pruebas serológicas adicionales a los 3, 9 y 24 meses, junto con la consideración de análisis del LCR, especialmente en los pacientes que desarrollan signos neurológicos o síntomas en el contexto de falta de respuesta serológica después de la terapia adecuada<sup>26,33</sup>.

Otro grupo de especial atención son las mujeres embarazadas con sífilis, para las que la terapia a base de penicilina es particularmente importante, ya que el fracaso del tratamiento puede provocar la aparición de sífilis congénita<sup>26</sup>. Mientras que los estudios no apoyan un tratamiento más intensivo, el consenso general es que el tratamiento debe implantarse al inicio del embarazo, preferiblemente en el primer trimestre, y se completará al menos 30 días antes del parto<sup>33,47</sup>.

La terapia durante o después del segundo trimestre debe ir acompañada de la evaluación fetal, pues cuando la infección es diagnosticada a partir del cuarto mes de embarazo, las pacientes pueden no haber respondido bien a la terapia en el momento de la administración. En esta circunstancia, la administración de penicilina antes del parto puede ser insuficiente, por lo que el recién nacido deberá ser evaluado por un especialista con la



siguiente consideración de tratamiento en el bebé. El tratamiento excesivo es preferible teniendo en cuenta las posibles consecuencias graves de la sífilis no tratada en el neonato<sup>26</sup>.

Por todo lo mencionado anteriormente, a todos los pacientes con sífilis precoz y congénita hay que repetir las pruebas no treponémicas cuantitativas (RPR o VDRL) al cabo de 1, 3, 6 y 12 meses del tratamiento. En los pacientes infectados por el VIH, además de estos controles, se efectuarán otros adicionales en el segundo y noveno mes después del tratamiento.

El 40-75% de las sífilis primarias y el 20-40% de las secundarias pueden negativizarse tras 12 meses de tratamiento sin necesidad de realizar un estudio del LCR. Si a los 12 meses del tratamiento siguen siendo positivas, será necesario un nuevo ciclo de tratamiento ante la posibilidad de un fracaso terapéutico o reinfección.

Si el título no disminuye cuatro veces en 12 meses, si aumenta en su transcurso o si persisten o reaparecen síntomas clínicos, hay que realizar un estudio del LCR y administrar tratamiento de neurosífilis si se observan alteraciones analíticas del mismo. En la sífilis latente y terciaria se parte de títulos bajos antes del tratamiento y el 50% se mantienen seropositivos con títulos que no disminuyen cuatro veces, incluso durante años después del tratamiento. En estos casos estaría justificado un nuevo ciclo de tratamiento si aparecen síntomas o si aumentan los títulos.

En la neurosífilis es conveniente hacer un estudio del LCR cada 3-6 meses durante tres años tras el tratamiento, a menos que los parámetros se normalicen. En el 95% de los casos bien tratados, las células se normalizan a los 2-4 años aunque la disminución de las proteínas es más lenta así como del VDRL. Además se debe evaluar el índice de anticuerpos intratecales frente *Treponema pallidum*<sup>5</sup>.

El seguimiento clínico de los pacientes con sífilis temprana ha sido y sigue siendo un desafío clínico debido a las dificultades en la interpretación de las pruebas serológicas, opciones de tratamiento, duración y seguimiento de los afectados. Dada la escasa frecuencia del desarrollo de complicaciones (neurosífilis, sífilis terciaria y sífilis cardíaca), es poco probable que la mayoría de los pacientes “serofast” progresen a estas etapas.

Como hemos podido comprobar en esta revisión, la sífilis sigue siendo una ITS con interés en la actualidad por su incremento en el número de casos y los problemas que conlleva el tratamiento y seguimiento de pacientes embarazadas y pacientes coinfectados con el VIH, por lo que siguen siendo motivos de preocupación y controversia<sup>26</sup>.

## **10.2. Control y prevención de la enfermedad**

El control de la sífilis y de otras enfermedades venéreas se ha complicado como consecuencia del aumento de la práctica de la prostitución entre los drogadictos y las hábitos sexuales de riesgo en la población homosexual.

Puesto que no se dispone de ninguna vacuna protectora, la sífilis tan solo se puede controlar mediante hábitos sexuales seguros, y el contacto y tratamiento correcto de las parejas sexuales de los pacientes que tienen infecciones demostradas<sup>4</sup>.

# OBJETIVOS

---



## OBJETIVOS

En base a los antecedentes expuestos, los objetivos que nos hemos planteado en el presente trabajo han sido:

1. Conocer el número de casos de sífilis diagnosticada en la población del área de Málaga oeste en el trienio 2009 a 2011.
2. Analizar las características clínicas, analíticas y epidemiológicas de los pacientes con sífilis en esta área.
3. Conocer el tratamiento seguido por los pacientes.
4. Analizar las diferencias clínicas y epidemiológicas de los pacientes coinfectados VIH-sífilis con los no coinfectados por VIH.
5. Estudiar la presencia de otras ITS en los pacientes de nuevo diagnóstico de sífilis.



# **PACIENTES Y MÉTODOS**

---





## **1. ÁMBITO GEOGRÁFICO DEL ESTUDIO**

Este estudio se ha desarrollado en la Unidad de Gestión Clínica Intercentros de Infecciosos, Microbiología y Medicina Preventiva de Málaga, de la que forma parte el Hospital Virgen de la Victoria. Es un hospital de segundo nivel y presta atención sanitaria a la zona oeste de Málaga, cubriendo a una población de 475.915 habitantes; posee 621 camas con una ocupación anual de entre el 83,2% y el 84,1% y unos 20.485 ingresos/año.

El Servicio de Enfermedades Infecciosas tiene en seguimiento sobre 1330 pacientes VIH. El servicio de Microbiología recibe al año unas 120.000 muestras de bacteriología y unas 60.000 de serología y de biología molecular, incluyendo tanto muestras de pacientes ingresados como ambulatorios.

## **2. PACIENTES**

Hemos realizado un estudio descriptivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de sífilis durante el período 2009-2011 en el área oeste de la provincia de Málaga.

### **2.1 Criterios de inclusión**

Se incluyeron pacientes de nuevo diagnóstico de sífilis mediante algoritmo diagnóstico inverso<sup>24</sup> con test treponémico ELISA Ig G+Ig M positivo y test no treponémico RPR positivo en los años comprendidos entre 2009 a 2011. En los casos de RPR negativo se llevó a cabo una prueba treponémica TPHA para descartar posibles falsos positivos del ELISA.

### **2.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron aquellos pacientes con criterios de diagnóstico de sífilis previos a 2009

### **2.3 Población de estudio**

Población de Málaga oeste atendida en el Hospital Virgen de la Victoria de Málaga y en los centros de Salud adscritos a este Hospital.

### **3. RECOGIDA DE DATOS CLÍNICOS**

Hemos recogido de manera prospectiva las historias clínicas de los pacientes con nuevo diagnóstico de sífilis entre 2009 y 2011, cumplimentando un cuestionario que incluía variables de interés epidemiológico, clínico, microbiológico, y farmacológico.

#### **3.1. Definición de las variables estudiadas**

**Sexo:** codificada como hombres o mujeres.

**Edad:** edad del paciente expresada en años. Codificada en intervalos de: [15-21], [22-29], [30-45], [45-60] y mayores de 60 años.

#### **País de procedencia:**

- España
- África y Marruecos
- Sudamérica
- Europa del Este
- Asia
- Portugal
- Otras

#### **Zona de Málaga de dónde procede el paciente:**

- Málaga capital
- Torremolinos
- Benalmádena
- Fuengirola
- Marbella
- Otras: Cártama, Antequera, Ronda, Alhaurín de la Torre, Prisión, Álora

**Condición sexual:**

- Hombres que tienen sexo con hombres (HSH)
- Heterosexual
- Bisexual

**Servicio diagnóstico de procedencia:**

- Infeccioso
- Dermatología
- Centro de Salud
- Otro

**Estadio de la sífilis:**

- Primaria
- Secundaria
- Latente
- Terciaria

**Presentación clínica de la enfermedad:**

- Chancro y úlcera genital
- Adenopatías
- Lesiones cutáneas y mucocutáneas
- Neurosífilis
- Sin clínica aparente

**Fecha de diagnóstico serológico de sífilis**

**Título de RPR** en el momento del diagnóstico clínico y evolución del título a lo largo del tiempo hasta el año 2011

### **Tratamiento antibiótico prescrito:**

- Penicilina G benzatina
- Macrólidos
- Tetraciclinas
- Ceftriaxona
- Otro
- Sin tratamiento

### **Respuesta al tratamiento**

#### **Reactivación / reinfección**

**Coinfección con VIH:** Codificadas como variables: sí o no. En los pacientes VIH positivos, se recogieron además los siguientes parámetros:

#### **Año de diagnóstico de VIH**

**Carga viral:** expresada en log<sub>10</sub> según el resultado de Microbiología

**Linfocitos CD4:** expresados en células/ $\mu$ l según el resultado de Análisis Clínicos. Codificada en intervalos de: [ $<350$  células/ $\mu$ l], [350-500 células/ $\mu$ l] y [ $>500$  células/ $\mu$ l]

**Tratamiento antirretroviral en el momento del diagnóstico de sífilis:** Se han considerado los fármacos antirretrovirales disponibles para esta enfermedad:

- ITIAN: zidovudina (AZT), didanosina (ddI), abacavir (ABC), lamivudina (3TC) emtricitabina (FTC), tenofovir (TDF).
- ITINAN: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV), etravirina (ETR) y rilpivirina (RPV).
- IP: indinavir (IDV), saquinavir (SQV), atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV), lopinavir (LPV), tipranavir (TPV) y darunavir (DRV).
- INSTIs: raltegravir, elvitegravir, dolutegravir
- Inhibidores del correceptor CCR5: maraviroc

**Pareja sexual:**

- VIH positivo
- VIH negativo
- Sin pareja
- Contacto de riesgo
- Sin especificar

**Coinfección con virus hepáticos**

- VHA
- VHB
- VHC

**Otras infecciones de transmisión sexual (ITS)**

- Gonococo
- *Chlamydia trachomatis*
- Condilomas (VPH)
- Úlcera genital (VHS)
- Otras: *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*...etc
- Ninguna

**Infecciones oportunistas:**

- Tuberculosis (TBC)
- *Cryptococcus neoformans*
- Toxoplasmosis
- Otras infecciones oportunistas
- Ninguna

- **Otros datos clínicos de interés** descrito en la historia del paciente:

#### **4. PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS**

Se procesaron muestras de suero de pacientes con sospecha de sífilis. A todas se les realizó:

- Test treponémico ELISA IgG+IgM (Vircell®) como cribado
- Test no treponémico RPR a los pacientes con ELISA Ig G+Ig M positivo.
- Test treponémico TPHA a los pacientes con ELISA Ig G+Ig M positivo y RPR negativo.
- Test no treponémico VDRL en pacientes con sospecha neurosífilis

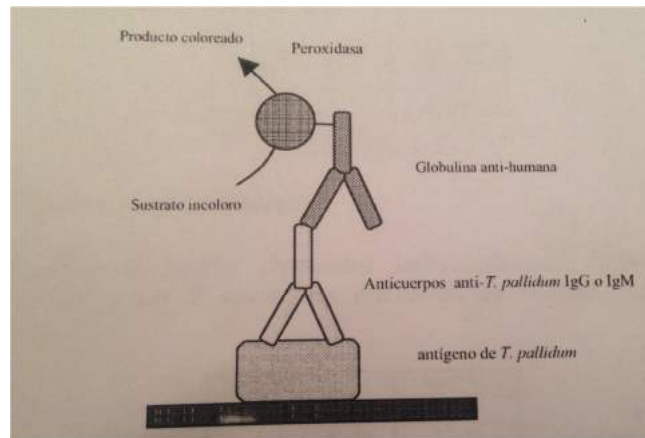
A los pacientes a los que se le solicitó en el volante de petición realizamos:

- Determinación de anticuerpos frente a VIH. A los pacientes positivos se determinó la carga viral de VIH en muestras de plasma.
- Determinación de anticuerpos frente a VHA, VHB, VHC.
- Determinación de otra ITS o enfermedad oportunista.

##### **4.1. Test treponémico ELISA IgG+IgM (Vircell®)**

Esta técnica se utilizó como screening de todas las muestras de los pacientes con sospecha de sífilis, remitidas al laboratorio de Microbiología. El Test treponémico ELISA IgG+IgM se trata de una prueba inmunoenzimática indirecta para determinación de anticuerpos IgG+IgM frente *Treponema pallidum* en suero humano.

El método se basa en la reacción de los anticuerpos de la muestra con el antígeno unido a una superficie de poliestireno. Las inmunoglobulinas no unidas por reacción con el antígeno son eliminadas en el proceso de lavado. En un paso posterior la globulina anti-humana reacciona con el complejo antígeno-anticuerpo, y la que no se une es eliminada por los lavados; la unida reacciona con el sustrato (TMB), para dar una reacción coloreada azul, que cambia a amarillo tras la adición de la solución de parada.



**Figura 11.** Fundamento del método (Viracell®)<sup>48</sup>

Todos los reactivos a excepción de la solución de lavado vienen listos para su uso. La solución de lavado se prepara completando 1 litro con agua destilada un vial de 50 ml de solución de lavado concentrada (20x)

#### Procedimiento manual del ensayo

- Se añaden 100 µl de diluyente de muestras a todos los pocillos que se vayan a emplear. Añadir 5µl de muestras, 5 µl de control positivo, 5µl de suero cut -off (en duplicado), y 5µl de control negativo a los pocillos correspondientes.
- Tapar mediante lámina adhesiva e incubar en estufa/baño durante 45 minutos a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- Retirar la lámina adhesiva, aspirar el contenido de todos los pocillos y lavar cada uno de ellos 5 veces con 0,3 ml de solución de lavado.
- Añadir 100 µl de solución de conjugado a todos los pocillos
- Tapar mediante lámina adhesiva e incubar en estufa/baño durante 30 minutos a  $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ .
- Retirar la lámina adhesiva, aspirar el contenido de todos los pocillos y lavar cada uno de ellos 5 veces con 0,3 ml de solución de lavado.
- Añadir 100 µl de solución de sustrato a todos los pocillos
- Incubar a temperatura ambiente durante 20 minutos, en la oscuridad
- Añadir inmediatamente 50 µl de solución de parada a todos los pocillos

-Valorar espectrofotométricamente a 450/620nm, antes de 1 hora de acabado el ensayo.

Una densidad óptica (D.O.) de  $> 0,9$  se considera positivo,  $<0,5$  negativo. El control de cut off se encuentra comprendido de  $>0,5$  a  $<1,5$

El índice de anticuerpos se interpreta como:

**Índice de anticuerpos** = (D.O. de la muestra/ media de D.O. del suero cut off) x 10

INDICE	INTERPRETACIÓN
$<9$	Negativo
9-11	Dudoso
$>11$	Positivo

**Tabla 3.** Interpretación de resultados<sup>48</sup>

Las muestras con resultados dudoso se reanalizaron y/o se solicitó una nueva muestra para confirmar resultados.

Los sueros y/o plasmas se mantuvieron refrigerados entre 2 y 8°C si fueron procesados dentro de los 7 días siguientes a la toma. Si se procesaron en días posteriores, se congelaron a -20°C, evitando las congelaciones y descongelaciones innecesarias<sup>48</sup>.

#### **4.2. Test no treponémico: BD Prueba Macro-Vue RPR en tarjeta. (Becton Dickinson®) Círculo de 18 mm. Cualitativa y Cuantitativa**

La prueba Macro-Vue RPR en tarjeta de círculo de 18 mm es un procedimiento de análisis no treponémico para la detección serológica de la sífilis<sup>49,50</sup>.

En este test, la suspensión de antígeno de RPR es un antígeno de cardiolipina con partículas de carbón que detecta la presencia de “reagina”, sustancia similar a los anticuerpos presentes en el suero o plasma de personas con sífilis, y ocasionalmente en el suero o plasma de personas con otras infecciones agudas o crónicas. La reagina se liga al antígeno de la prueba, que consiste en partículas de colesterol cubiertas de cardiolipina y lecitina, lo que produce una floculación macroscópica<sup>49,50</sup>.



Procedimiento del ensayo: Prueba cuantitativa en tarjeta de círculo de 18 mm

- 1) Para cada muestra que va a ser analizada, colocar 50  $\mu$ L de solución salina al 0,9% en los círculos de la tarjeta numerados del 2 al 5.
- 2) Colocar 50  $\mu$ L de muestra en el círculo 1.
- 3) Preparar diluciones dobles en serie extrayendo la mezcla de solución salina y muestra. Transferir 50  $\mu$ L del círculo 2, al 3, al 4, al 5 mezclando después de cada transferencia. Desechar 50  $\mu$ L después de mezclar el contenido en el círculo 5.
- 4) Usando un nuevo tubo capilar extender el suero, comenzando con la solución más diluida (círculo 5), de modo que ocupe la superficie completa del círculo. Proseguir con los círculos 4, 3, 2 y 1 extendiendo el suero de forma similar.
- 5) Dejar caer una gota de antígeno (reactivo) en cada área de prueba. El antígeno y la muestra se mezclarán durante la rotación.
- 6) Girar durante 8 minutos ( $\pm 30$  segundos) en un rotador mecánico a  $100 \pm 2$  rpm.

A continuación de la rotación, para ayudar a diferenciar los resultados no reactivos de aquellos con mínima a moderada reactividad, debe efectuarse una breve rotación e inclinación de la tarjeta de forma manual. Leer inmediatamente macroscópicamente en estado “húmedo”. La interpretación del título RPR se hará en función de la solución más diluida que de un resultado reactivo de floculación, incluyendo la reacción mínima a moderada. Si la reacción más diluida analizada (1:16) resulta reactiva (círculo 5), se proseguirá de la siguiente forma:

- 1) Preparar una dilución 1:50 de suero no reactivo en solución salina al 0,9%. (Esta se usará para preparar diluciones 1:32 y más diluidas de muestras que serán sometidas a análisis cuantitativo).
- 2) Preparar una dilución 1:16 de la muestra de prueba agregando 0,1 mL de suero a 1,5 mL de solución salina al 0,9%. Mezclar bien.
- 3) Colocar 50  $\mu$ L de suero no reactivo 1:50 a los círculos 2, 3, 4 y 5.
- 4) Colocar 50  $\mu$ L de dilución 1:16 de la muestra al círculo 1.
- 5) Preparar diluciones dobles y completar las pruebas en la forma descrita en los pasos 3 a 6 anteriores.

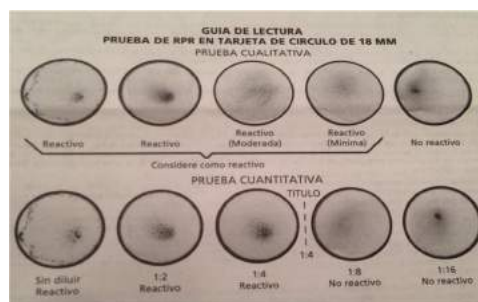


Figura 12. Guía de lectura. Prueba de RPR en tarjeta de círculo de 18 mm<sup>51</sup>

(sin diluir) 1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	Informe
RM	N	N	N	N	Reactivo, dilución 1:1
R	R	R	N	N	Reactivo, dilución 1:4
R	R	R	R	N	Reactivo, dilución 1:8

Tabla 4. Ejemplo de lectura de resultados de RPR<sup>51</sup>

R= Reactivo

N = No reactivo

RM = Reactivo mínimo o moderado

Figura 13. Muestra 3, RPR negativo (círculos 1 al 5) y muestra 4, con RPR reactivo para título >1/16 (círculos del 6 al 10)

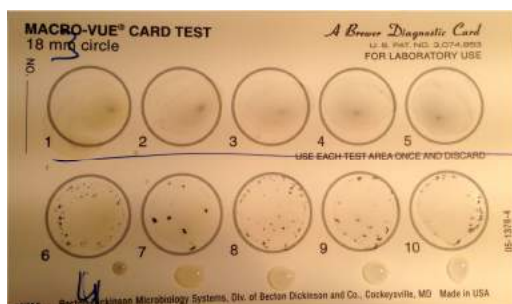
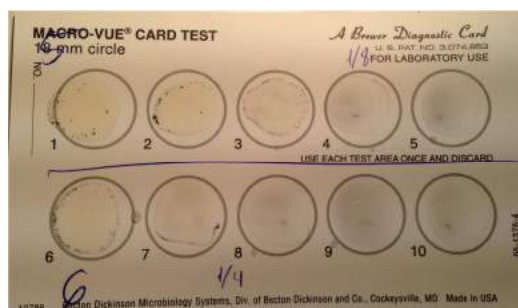


Figura 14. Muestra 5 (círculos 1 al 5), RPR reactivo a título 1/8, muestra 6 (círculos 6 al 10), RPR reactivo a título 1/4.



#### 4.3. Test treponémico: TPHA: Hemagglutinación en microplaca (Spinreact®). Determinación cualitativa de anticuerpos anti-*T. pallidum*

TPHA (*Treponema pallidum* Haemagglutination) es una prueba de hemoagglutinación indirecta en microplaca para la detección cualitativa y semicuantitativa de anticuerpos específicos anti-*Treponema pallidum* en suero humano. En esta prueba los hematíes de ave estabilizados y sensibilizados con una solución antigénica de *Treponema pallidum*, aglutinan en presencia de anticuerpos anti- *Treponema pallidum* mostrando unos patrones de aglutinación característicos.

Esta prueba puede utilizarse en muestras de suero y plasma, pero no deben ser utilizadas ante muestras altamente hemolizadas o lipémicas<sup>52</sup>.

### Reactivos

- R1: Células Test (TC): hematíes de ave estabilizados y sensibilizados con antígenos de *T. pallidum* (Nichols)
- R2: Células Control (CC): suspensión estabilizada de hematíes de ave
- R3: Diluyente (DIL): tampón fosfato, extrato de *T. pallidum* (Reiter)
- Control + : suero inmune humano prediluido 1:20
- Control - : Suero de animal

### Procedimiento del ensayo

#### A) Método cualitativo

1. Atemperar los reactivos y las muestras a temperatura ambiente.
2. Preparar una dilución 1:20 de la muestra en Diluyente (10 µl suero + 190 µl Diluyente)
3. Pipetear en pocillos adyacentes de una placa de microtitulación

Muestra 1/20 o Controles (µl)	25	25
Células Control (µl)	75	-
Células Test (µl)	-	75

**Tabla 5.** Cantidades a añadir en la placa de microtitulación<sup>52</sup>

4. Agitar suavemente la placa hasta la completa homogenización de las mezclas.
5. Cubrir la placa e incubar a temperatura ambiente durante 45-60 minutos.
6. Examinar macroscópicamente los patrones de aglutinación de las células

### Lectura e interpretación de resultados

Los resultados deben ser leídos comparando los patrones de aglutinación de las Células Test con los de las Células Control. Los resultados se evalúan de acuerdo con los siguientes criterios:

Grado de aglutinación	Lectura	Resultado
Capa de células lisas que recubre por completo el fondo del pocillo, algunas veces con los bordes replegados	4+	Reactivo
Capa de células cubriendo parte del fondo del pocillo	3+	Reactivo
Capa de células rodeadas por un círculo rojo	2+	Reactivo
Capa de células cubriendo menos área y rodeadas por un círculo rojo	1+	Reactivo
Botón de células con un pequeño orificio en el centro	±	Límite
Botón compacto y definido de células, a veces con un pequeño orificio en el centro	-	Negativo

**Tabla 6.** Lectura e interpretación de resultados<sup>52</sup>

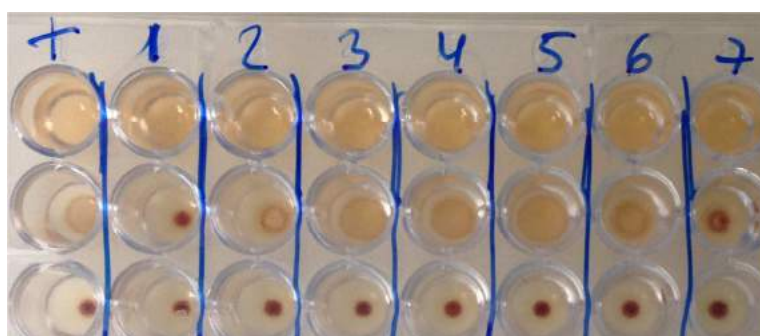
El Control Negativo no debe mostrar aglutinación con Células Test ni con Células Control. El Control Positivo solo debe mostrar aglutinación con Células Test.

Cualquier aglutinación mostrada con las Células Control, indica la presencia de anticuerpos inespecíficos y no debe interpretarse.

-Las muestras con resultado límite deben ser reensayadas e interpretadas como negativas si se produce el mismo patrón de aglutinación.

-Las muestras positivas deben ser tituladas según el procedimiento semicuantitativo. Se define el título como la dilución mayor que da resultado reactivo.

-El diagnóstico clínico no debe realizarse únicamente con los resultados de un único ensayo, sino que debe considerarse al mismo tiempo los datos clínicos del paciente<sup>52</sup>.



**Figura 15.** Fotografía prueba TPHA tomada en el laboratorio de Microbiología (HUVV)

**Interpretación resultados:** Columna +: Control positivo, Columna 1: negativo, Columna 2,3,4,5,6: positivo, Columna 7: negativo

#### 4.4. Test no treponémico: VDRL

##### Fundamento

La prueba VDRL es una técnica no treponémica de aglutinación en porta para la detección cualitativa y semicuantitativa de reagentes plasmáticos. La suspensión antigénica, una mezcla de lípidos complejos, es aglutinada en presencia de reagentes presentes en la muestra del paciente afectado por sífilis<sup>53</sup>.

##### Reactivos

- Antígeno VDRL estabilizado: Solución que contiene cardiolipina 0,3 g/L, lecitina 2,1 g/L y colesterol 9 g/L, en tampón fosfato 1,5 mmol/L. Conservante, pH 7,0.
- Control + : Suero artificial con un título de reagentes  $\geq 1/8$ .
- Control - : Suero animal. Conservante.

##### Procedimiento del ensayo

Este ensayo puede llevarse a cabo con muestras de sangre (suero o plasma) o LCR. No utilizar muestras hemolizadas o lipémicas pues podrían dar interferencias en el resultado obtenido.

##### A) Método cualitativo

1. Atemperar los reactivos y las muestras a temperatura ambiente.
2. Depositar 50  $\mu$ l de muestra y 50  $\mu$ l de cada control (positivo y negativo) sobre círculos distintos de un portaobjetos de vidrio.
3. Homogenizar la suspensión de antígeno VDRL y dispensar 20  $\mu$ l (una gota) sobre cada una de las gotas anteriores.
4. Agitar a 160-180 rpm durante 4 minutos. Tener cuidado en no sobrepasar el tiempo pues podrían dar lugar a falsos positivos.
5. Observar al microscopio a 100X si hay aglutinación<sup>53</sup>.

##### B) Método semicuantitativo

1. Realizar diluciones dobles de la muestra en solución salina 9 g/L
2. Proceder para cada dilución como se describe en el método cualitativo<sup>53</sup>.

### Lectura e interpretación de resultados

- Si se observa aglutinación grande o mediana → Positivo
- Si se observa aglutinación pequeña → Positivo débil
- No aglutinación o aglutinación muy ligera → Negativo

En el método semicuantitativo, se define el título como la dilución mayor que da resultado positivo.

Un VDRL negativo no excluye el diagnóstico. Se recomienda confirmar las muestras VDRL positivas posteriormente con un test treponémico como el TPHA o FTA-Abs<sup>53</sup>.

#### **4.5. Diagnóstico de hepatitis y VIH. (VITROS® Menu - Ortho Clinical Diagnostics)**

A los pacientes a los que se les solicitó la determinación de hepatitis y VIH, se les realizó el diagnóstico indirecto basado en la detección de la respuesta inmune frente a estos virus en el suero del paciente.

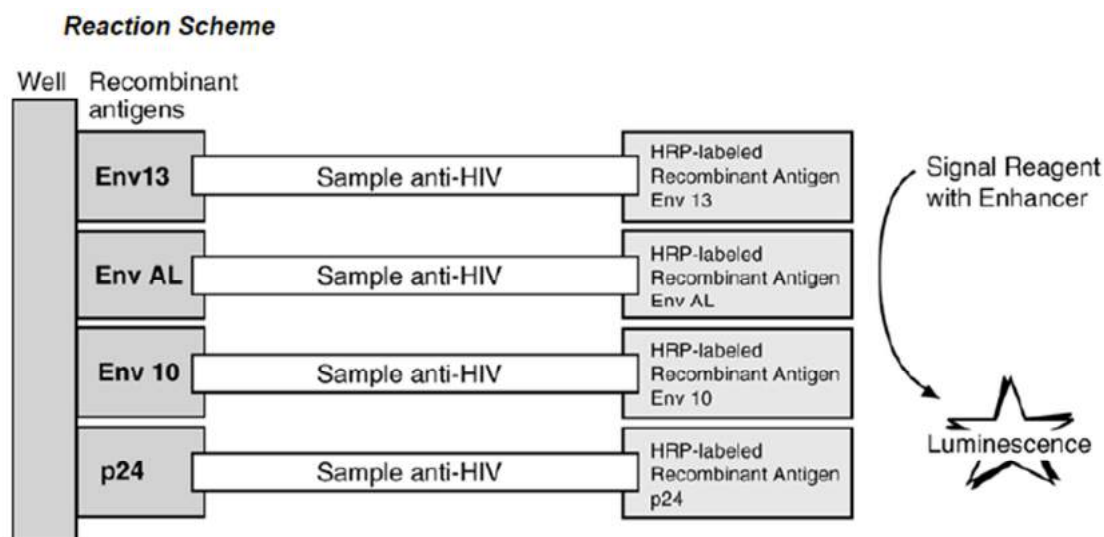
La tecnología de VITROS® Menu - Ortho Clinical Diagnostics, se basa en una técnica de inmunoquimioluminiscencia (IQL) basada en un enzimoimmunoanálisis (EIA) comercial tipo sándwich, automatizado. En estas pruebas el antígeno o anticuerpo contenido en la muestra es fijado a un soporte sólido a través de un anticuerpo (si lo que queremos determinar en el suero del paciente es un antígeno) o antígeno (si lo que queremos determinar en el suero del paciente es un anticuerpo); la presencia del antígeno o anticuerpo en la muestra se pone de manifiesto mediante el uso de un segundo anticuerpo (anticuerpo revelador), marcado con una molécula quimioluminiscente (IQL, ensayo de inmunoquimioluminiscencia)<sup>54</sup>.

La determinación de anticuerpos frente al VIH implica una reacción de dos etapas. En la primera etapa, el anticuerpo frente al VIH presente en el suero del paciente se une con el antígeno recombinante del VIH fijado en los pocillos de la placa de poliestireno. La muestra no unida se elimina mediante lavado.

En la segunda etapa los antígenos del VIH recombinantes marcados con una molécula quimioluminiscente se añaden en el reactivo conjugado. El conjugado se une específicamente a cualquier anticuerpo anti-HIV-1 o anti-HIV-2 (IgG e IgM) capturado en el pozo en la primera etapa. El conjugado no unido se elimina mediante lavado. El

conjugado unido se mide mediante una reacción quimioluminiscente.

El procedimiento se realizó de forma similar para la determinación de anticuerpos frente VHA, VHB y VHC<sup>55</sup>.



**Figura 16.** Reacción de IQL para detección de anticuerpos anti-VIH en la muestra del paciente<sup>55</sup>.

#### 4.6. Determinación de la viremia plasmática (carga viral)

La viremia plasmática o carga viral del VIH se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presente en plasma. Su determinación, junto con la cifra de linfocitos CD4 y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral. Es uno de los factores a valorar para decidir si se debe iniciar tratamiento, si bien el principal indicador en estos casos es el recuento de linfocitos CD4.

La carga viral se determinó mediante el sistema COBAS<sup>®</sup> Ampliprep/COBAS<sup>®</sup> Taqman<sup>®</sup> HIV-1 Test versión 3.3 (Roche Molecular System).

La técnica COBAS<sup>®</sup> AmpliPrep/COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> HIV-1 Test, utiliza un diseño único para amplificar y detectar simultáneamente dos regiones separadas del genoma del VIH-1 mediante PCR a tiempo real. Es altamente sensible y puede detectar desde 20 copias/ml hasta 10 millones de copias/ml. Puede cuantificar el grupo M (subtipos A-H) y el grupo O del VIH-1.

## **5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaboró una base de datos que incluyó todas las variables operativas del estudio y como registros a todos los pacientes incluidos. Se realizaron los siguientes análisis con el paquete estadístico del programa IBM SPSS® Statistics 20 para Mac y SPSS® versión 18.0 para Windows (Statistical Program for Social Science).

### **a) Análisis descriptivo**

Con la idea de obtener una valoración global de nuestra población se realizó un análisis descriptivo del total de variables analizadas:

- Para el conjunto de variables cuantitativas se calcularon los estadísticos de centralización y dispersión usuales.

- Las variables cualitativas se resumieron con frecuencias y porcentajes. La descripción de la muestra se completó con distintas representaciones gráficas y tablas según el tipo de información.

### **b) Análisis bivalente**

El contraste de hipótesis es un proceso de decisión basado en técnicas estadísticas mediante el cual decidimos si se rechaza o no una hipótesis nula ( $H_0$ ). En el caso de rechazarla se aceptaría la hipótesis alternativa ( $H_1$ ). La probabilidad de cometer el error de no rechazar  $H_0$  cuando es falsa, es conocido como nivel de significación. En todos los casos hemos considerado resultados significativos cuando la significación exacta del contraste ha sido inferior al 5% ( $p \leq 0,05$ ).

En nuestro caso, se han utilizado los siguientes contrastes:

Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo, se construyeron tablas de contingencias, en la que se han calculado los porcentajes marginales para su descripción y se aplicó el test de la Chi-cuadrado como contraste de hipótesis.

Para analizar la relación entre una variable cualitativa y una variable cuantitativa se han utilizado:

- T Student en el caso de variables dicotómicas. Se ha comprobado la normalidad y, atendiendo a la existencia o no de homocedasticidad, se ha utilizado la corrección de Welch.



- Para variables cualitativas de más de dos categorías, se ha hecho uso del análisis de la varianza (ANOVA). De la misma manera se ha comprobado la normalidad y homocedasticidad de las diferentes muestras<sup>56</sup>.



# RESULTADOS

---



En el periodo de estudio se han diagnosticado de sífilis a 219 pacientes en nuestra área de referencia. El número de pacientes por año se refleja en la tabla 8.

**Tabla 8. Número y porcentaje de pacientes diagnosticados por año.**

<b>Año de diagnóstico</b>	<b>Frecuencia (N)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
2009	44	20,1
2010	83	37,9
2011	92	42
Total	219	100

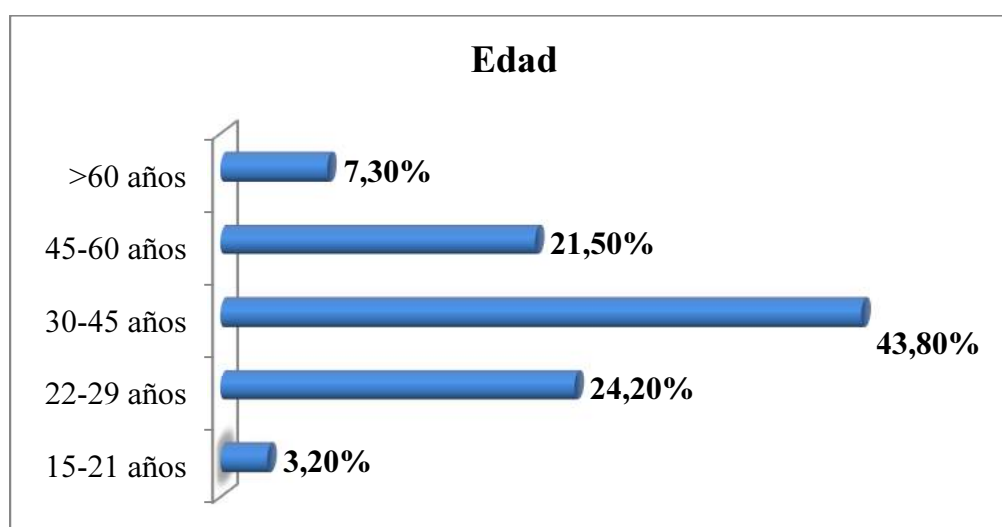
Observamos un incremento en el tiempo del número de pacientes diagnosticados, alcanzando el mayor número de casos en el 2011.

#### VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

El 82,6% de los pacientes fueron varones y el 17,4% mujeres.

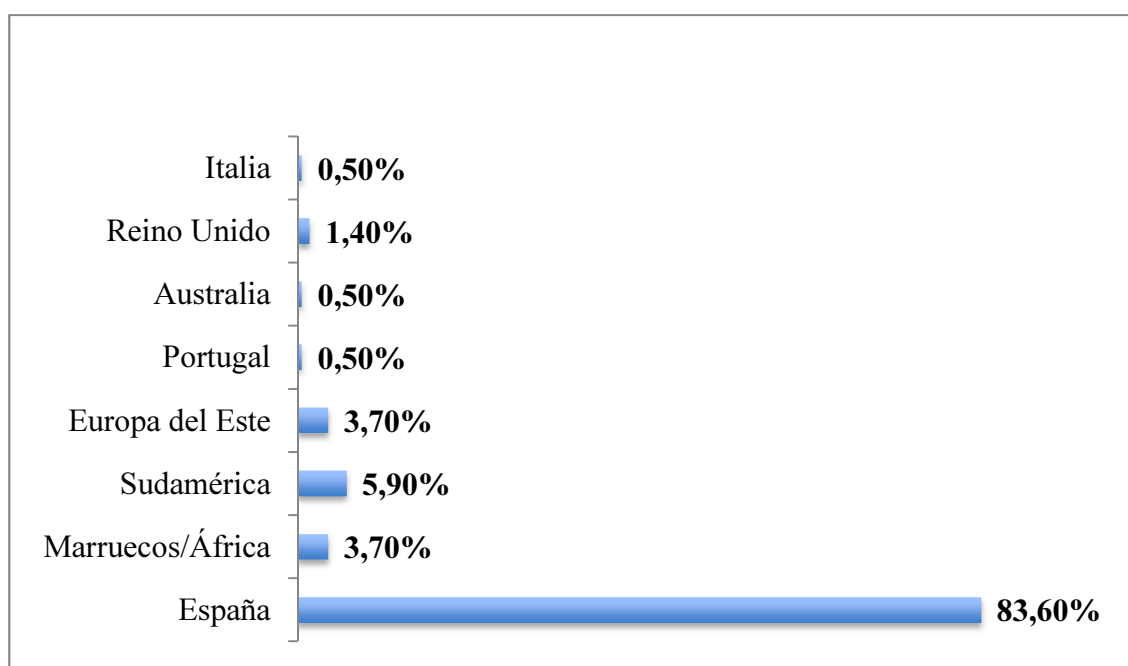
Hubo una mayor incidencia de sífilis en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 30-45 años, seguido de 22-29 años (fig. 17)

**Figura 17. Distribución por edad de pacientes en el momento del estudio.**



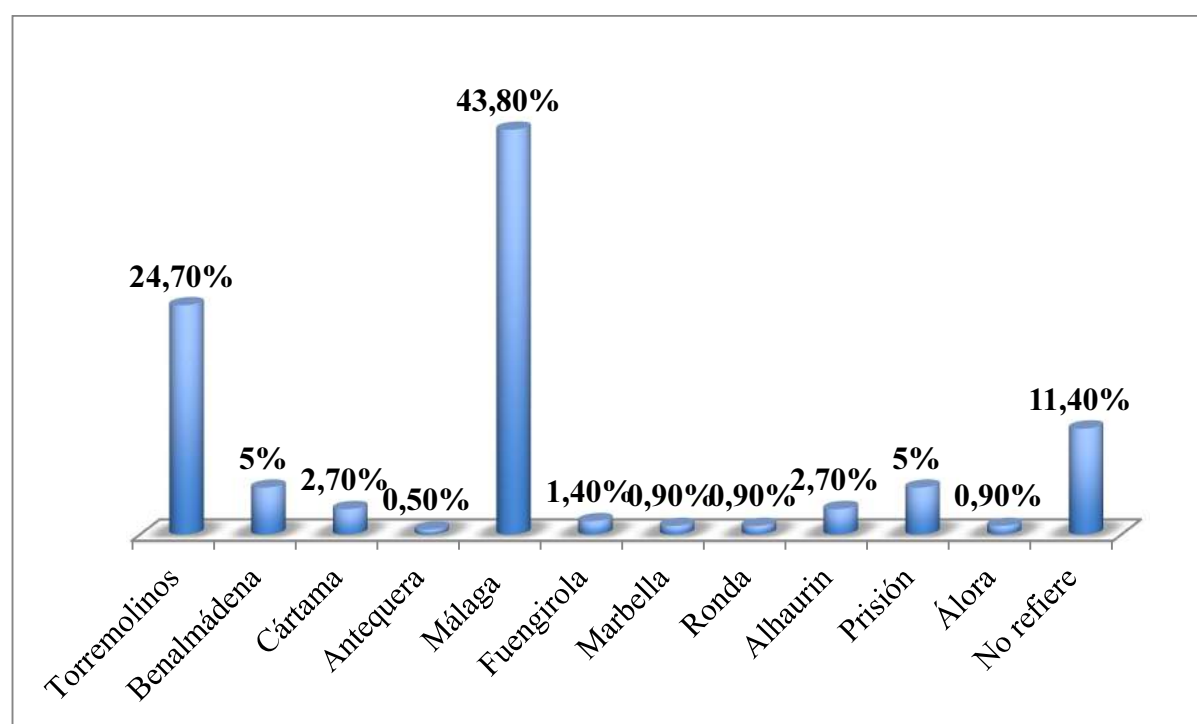
Respecto a la nacionalidad, la mayoría de nuestros pacientes eran españoles (fig. 18).

**Figura 18. País de procedencia.**



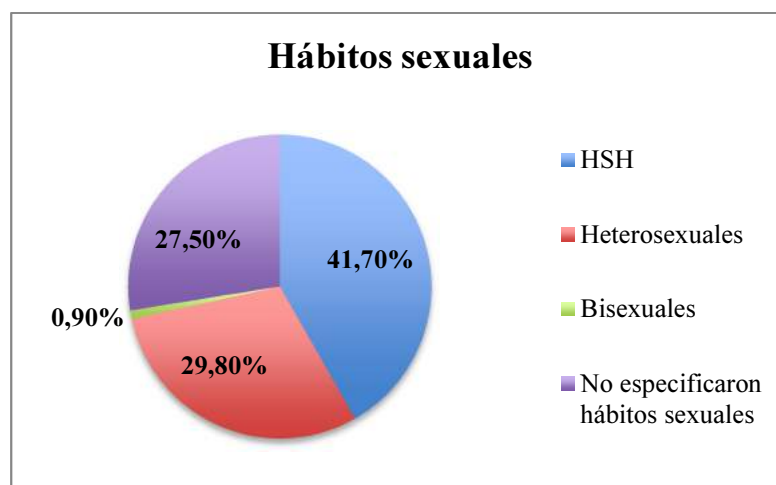
Málaga capital fue la zona de procedencia más frecuente, seguida de Torremolinos (fig.19).

**Figura 19. Zona de Málaga de procedencia**



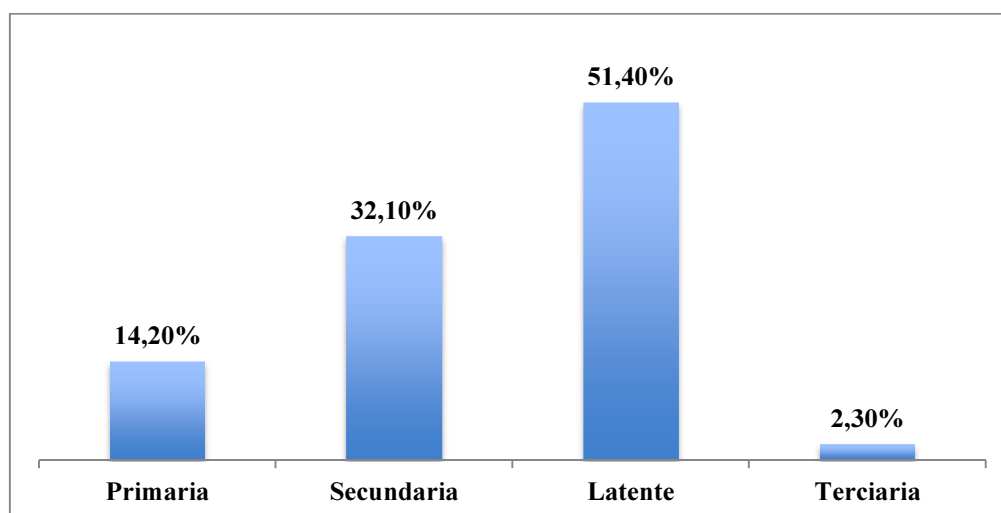
La sífilis es una ITS que se clasifica como adquirida y congénita. En nuestro trabajo no tuvimos ningún caso de sífilis congénita, por lo que todos los casos los consideramos como sífilis adquiridas y las prácticas sexuales el principal factor de riesgo, observándose que un 41,7% de los pacientes eran hombres que mantenían sexo con hombres (HSH) (fig. 20).

**Figura 20. Factores de riesgo**



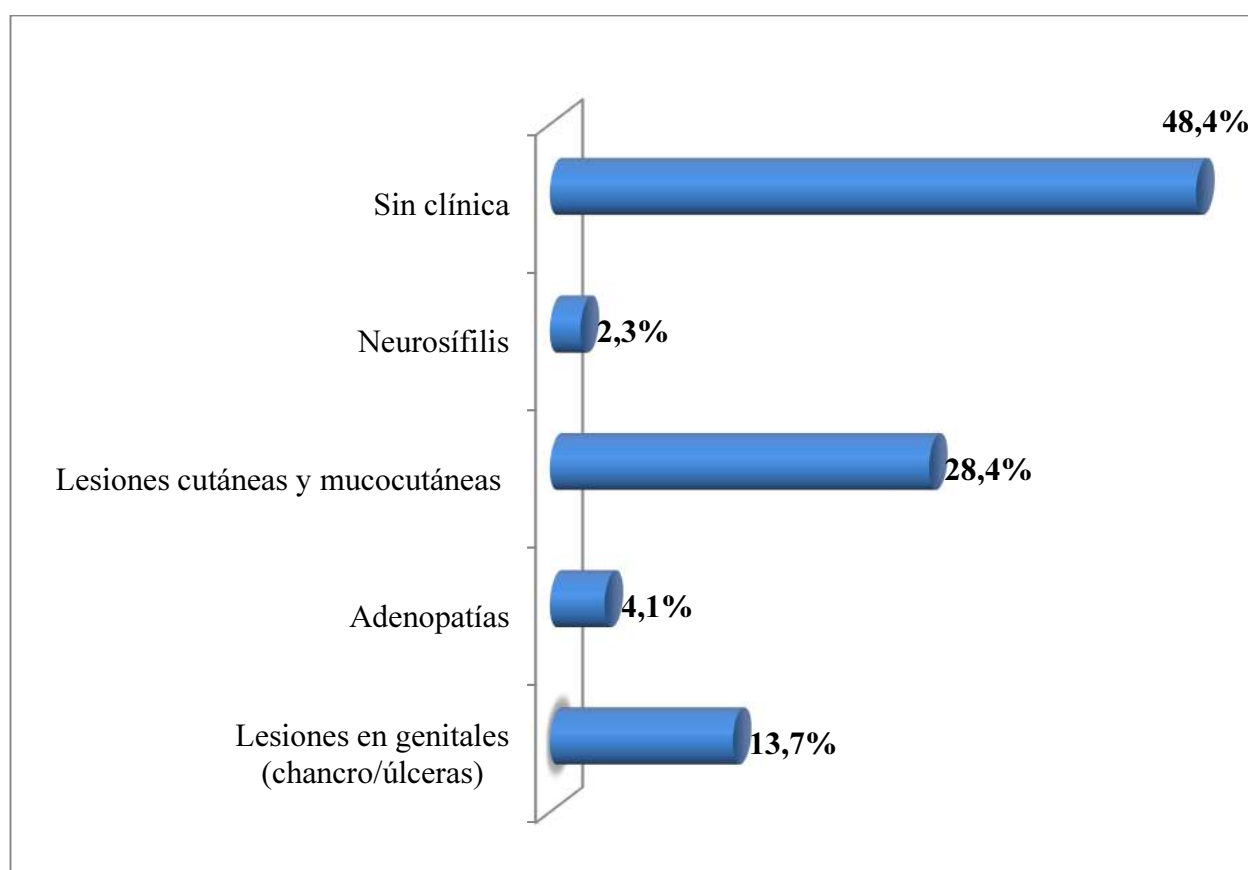
La forma clínica predominante al diagnóstico fue la sífilis latente, con el 51,4% de los casos registrados, y la sífilis secundaria representó el 32,1%. La sífilis primaria fue el primer diagnóstico de la enfermedad en el 14,2% de los sujetos, mientras la sífilis terciaria (tardía) y sus manifestaciones lo fue en el 2,3% (fig. 21).

**Figura 21. Estadio clínico de la infección.**



El 48,4% de nuestros pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, el 28,4% presentaban lesiones cutáneas y mucocutáneas seguido de un 13,7% de lesiones en genitales (fig. 22)

**Figura 22. Presentación clínica de la enfermedad**





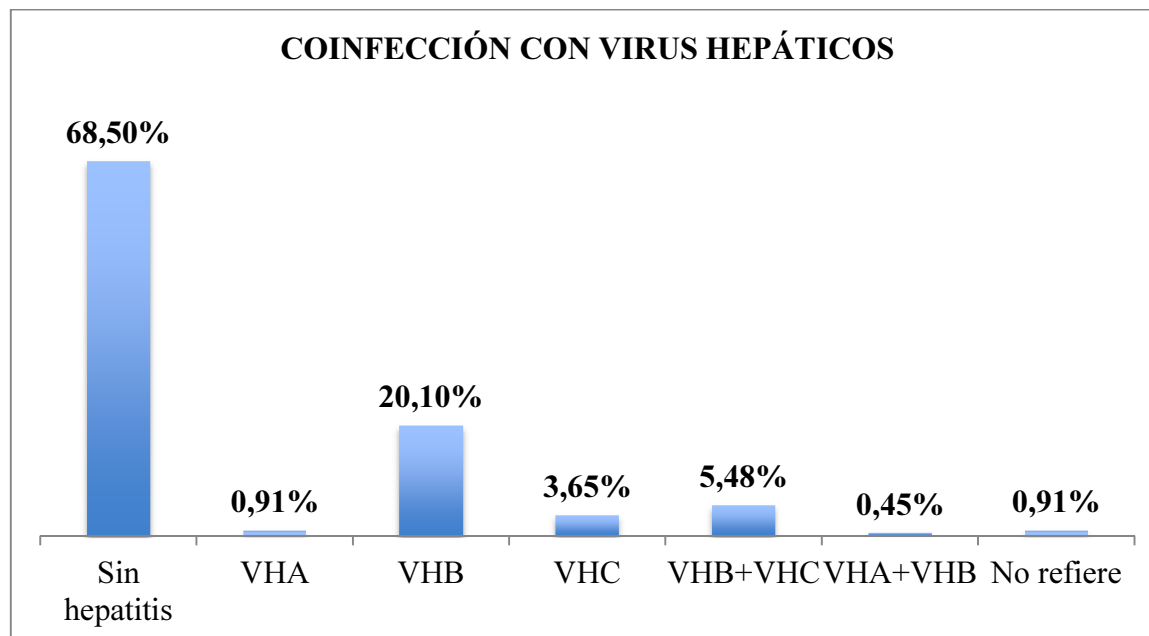
Es frecuente la presentación conjunta de varias infecciones de transmisión sexual. En la tabla 9 presentamos las infecciones y enfermedades asociadas en el momento del diagnóstico:

**Tabla 9. Estudio global de infecciones/enfermedades asociadas (no hepatitis ni VIH)**

	<b>FRECUENCIA (N)</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
SARCOMA KAPOSI	10	4,6
CANDIDIASIS.OROFARÍNGEA	9	4,1
VHS2 (PASADA)	8	3,7
CMV	6	2,7
VHS2 (ACTIVA)	3	1,4
PNEUMOCISTIS	2	0,9
CRYPTOCOCCUS	2	0,9
VHS1	1	0,5
VHZ	1	0,5
ENF. CROHN	1	0,5
HISTOPLASMA	1	0,5
LINFOGRANULOMAVENÉREO	1	0,5
VHS1+VHS2	1	0,5
TOXOPLASMA	1	0,5
VHD	1	0,5
CHAGAS	1	0,5
LEISHMANIA	1	0,5
OSTEOMA	1	0,5
NINGUNA	168	76,7
<b>TOTAL</b>	<b>219</b>	<b>100</b>

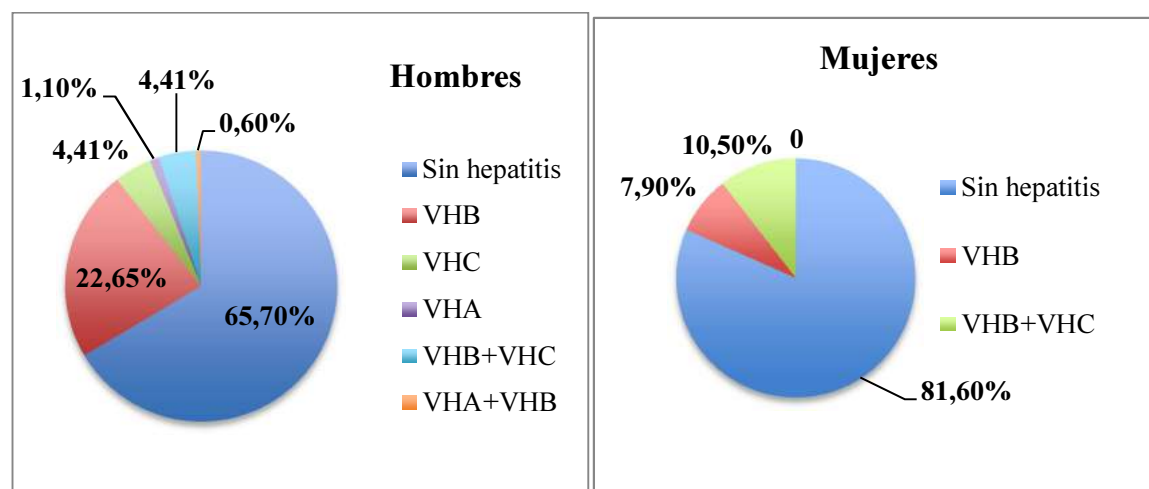
Podemos observar que un tercio de los pacientes presentaron coinfección con virus hepatotropos (fig.23)

**Figura 23. Análisis global de coinfección con virus hepáticos**



En el sexo masculino la hepatitis B fue la confección más frecuente, en el femenino sin embargo, hubo mayor número de casos de coinfección VHB+VHC (fig.24).

**Figura 24. Distribución de hepatitis según sexo. Análisis general en hombres y en mujeres**



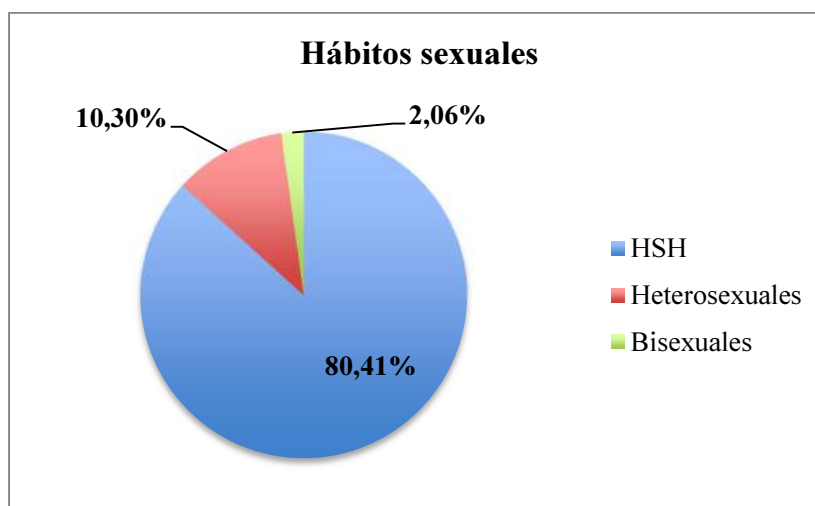
El 44,3% de los pacientes presentaba coinfección por el VIH. En la tabla 10 se detalla el año de diagnóstico de VIH.

**Tabla 10. Año de diagnóstico de VIH**

<b>AÑO DE DIAGNÓSTICO DE VIH</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE</b>
Antes de 2009	57	58,76%
2009	6	6,18%
2010	11	11,3%
2011	23	23,7%
<b>TOTAL</b>	<b>97</b>	<b>100</b>

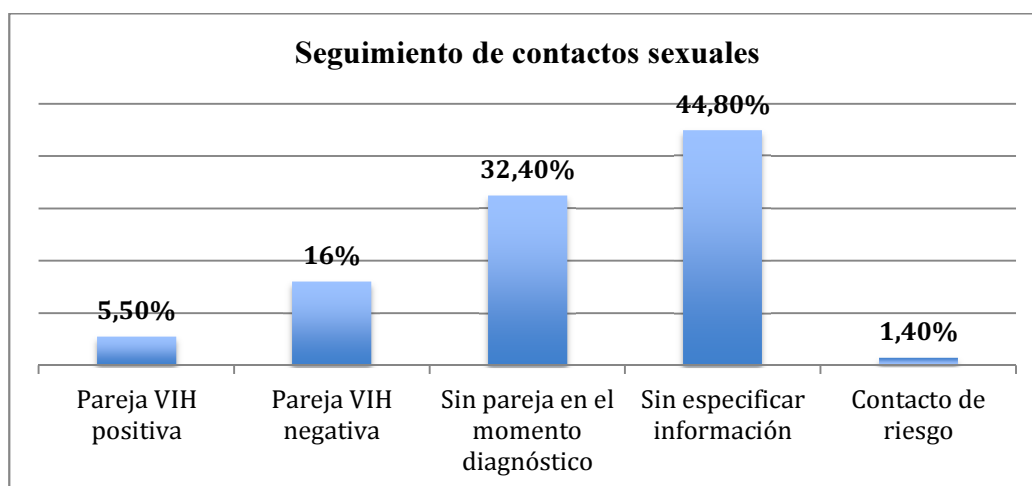
Se puede observar en la figura 25 que el 80,41% de los pacientes VIH positivos eran hombres que practicaban sexo con hombres

**Figura 25. Factores de riesgo de pacientes coinfectados con VIH**



Cuando intentamos recopilar información sobre los contactos sexuales de los pacientes, en un 44,8% no se especificó información alguna. Sólo pudimos conocer que en un 32,4% de los pacientes no tenían pareja estable en el momento del diagnóstico, en un 16% su pareja era VIH negativa y en un 5,5% eran VIH positivos (fig. 26)

**Figura 26. Seguimiento de contactos**



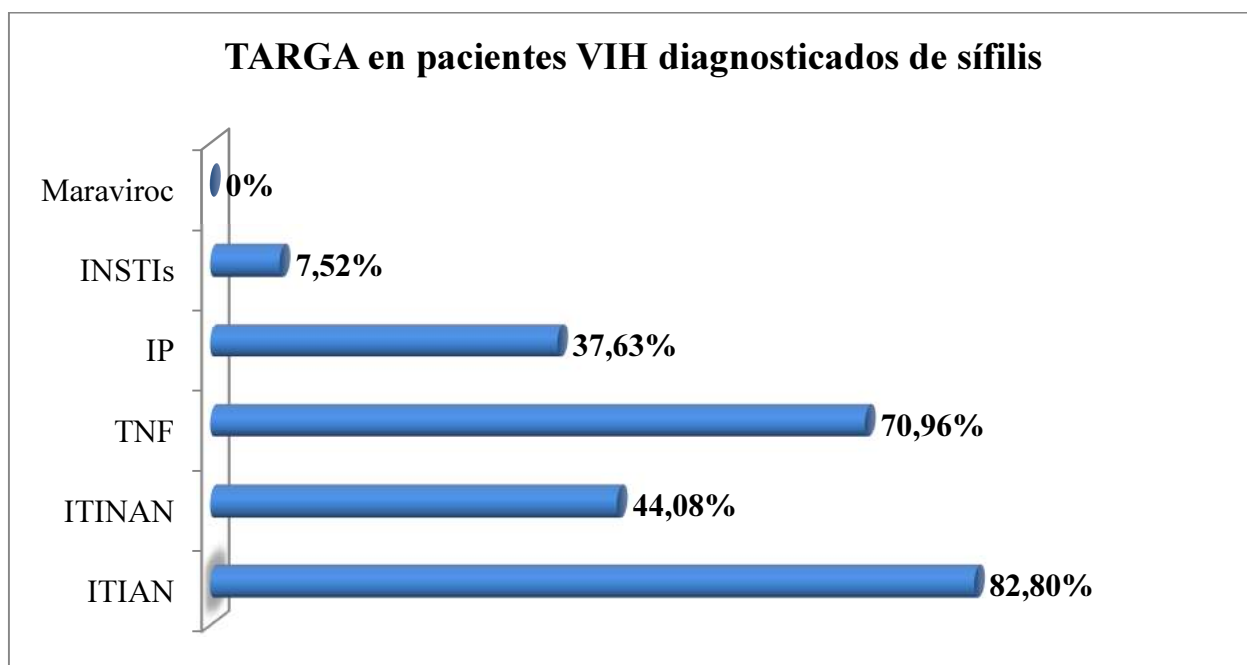
De los 97 pacientes con sífilis y con VIH positivo el 46,39% (45) tenían valores de CD4 mayores de 500 y cargas virales indetectables. (tabla 11)

**Tabla 11. Valores de CD4 en pacientes con sífilis y VIH**

		VIH	
CD4		Frecuencia (N)	Porcentaje (%)
	<350	31	31,95%
	350-500	21	21,64%
	>500	45	46,39%
	<b>TOTAL</b>	97	100%

De los pacientes VIH positivos sólo cuatro no refirieron en su historia clínica tratamiento antirretroviral, los casos restantes se encontraban en tratamiento en el momento del diagnóstico, predominando regímenes con ITIAN. (figura 27)

**Figura 27. TARGA en pacientes VIH diagnosticados de sífilis**



Debido a que en nuestro trabajo tenemos un número homogéneo de casos entre VIH positivos y negativos, vamos a hacer una comparación entre estas dos poblaciones.

En 2009 se diagnosticaron más casos de sífilis entre pacientes VIH positivos. En 2010 y 2011 el número de diagnósticos de sífilis aumenta entre los no coinfectados con VIH (tabla 12)

**Tabla 12. Contraste entre pacientes con y sin coinfección por el VIH**

AÑO DE DIAGNÓSTICO DE SÍFILIS	VIH POSITIVO N(%)	VIH NEGATIVO N(%)	TOTAL N(%)
2009	32 (33%)	12 (9,83%)	44 (20%)
2010	28 (28,9%)	55 (45%)	83 (37,9%)
2011	37 (38,14%)	55 (45%)	92 (42%)
<b>TOTAL</b>	n=97	n=122	n=219

**Tabla 13. Comparación de las características clínico-epidemiológicas de pacientes coinfectados / no coinfectados.**

		<b>VIH NEGATIVO N=122 (55,7%)</b>	<b>VIH POSITIVO N=97 (44,3%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo</b>	Hombre	84 (46,4%)	97 (53,6%)	<0,001
	Mujer	38 (100%)	0	
<b>Edad (años)</b>	15-21	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0,602
	22-29	33 (62,3%)	20 (37,7%)	
	30-45	49 (51,0%)	47 (49,0%)	
	45-60	27 (57,4%)	20 (42,6%)	
	>60	8 (50,0%)	8 (50,0%)	
<b>Origen</b>	Español	103 (56,3%)	80 (43,7%)	0,337
	Inmigrante	19 (52,7%)	17 (47,2%)	
<b>Procedencia de la provincia de Málaga</b>	Málaga	56 (58,3%)	40 (41,7%)	0,002
	Torremolinos	20 (37%)	34 (63%)	
	Benalmadena	3 (27,3%)	8 (72,7%)	
	Cártama	3 (50%)	3 (50%)	
	Antequera	1 (100%)	0	
	Fuengirola	1 (33,3%)	2 (66,6%)	
	Marbella	1 (50%)	1 (50%)	
	Ronda	1 (50%)	1 (50%)	
	Alhaurín	3 (50%)	3 (50%)	
	Prisión	11 (100%)	0	
	Álora	2 (100%)	0	
	No refiere	20 (80%)	5 (20%)	
<b>Hábitos sexuales</b>	Homosexuales	13 (14,3%)	78 (85,7%)	<0,001
	Heterosexuales	55 (84,6%)	10 (15,4%)	
	Bisexuales	0	2 (100%)	
	No refiere	54 (90%)	7 (11,6%)	

**Sexo:** Como puede observarse en la tabla 13, todos coinfectados VIH-sífilis fueron varones, ninguna de las mujeres afectadas de sífilis en nuestra serie se encontraba coinfectada por VIH ( $p < 0,05$ )

**Edad:** la mayoría de los pacientes estaban un rango de edad comprendido entre 30-45 años sin diferencias significativas entre coinfectados y no coinfectados.

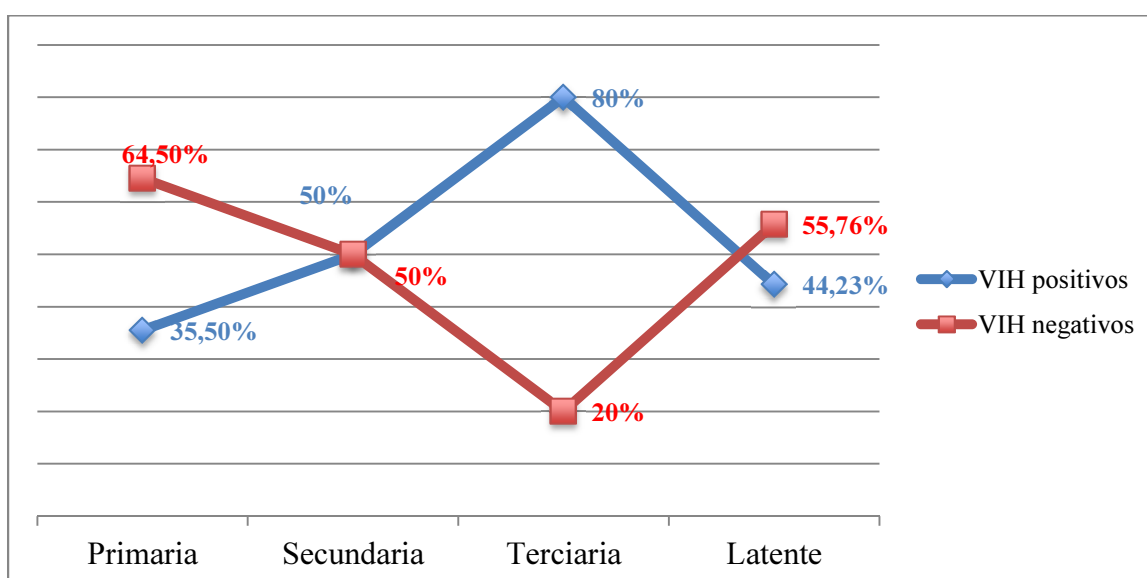
**Origen:** La población autóctona fue la más frecuente a su vez en el colectivo VIH negativo.

**Procedencia de la provincia de Málaga:** Málaga capital y Torremolinos fueron las ciudades de donde procedían la mayoría de nuestros pacientes, siendo Torremolinos, Fuengirola y Benalmádena más frecuente el colectivo con infección por VIH.

**Hábitos sexuales:** Entre los coinfectados con VIH de nuestro estudio fueron frecuentes los hombres que mantenían sexo con hombres. ( $p < 0,05$ )

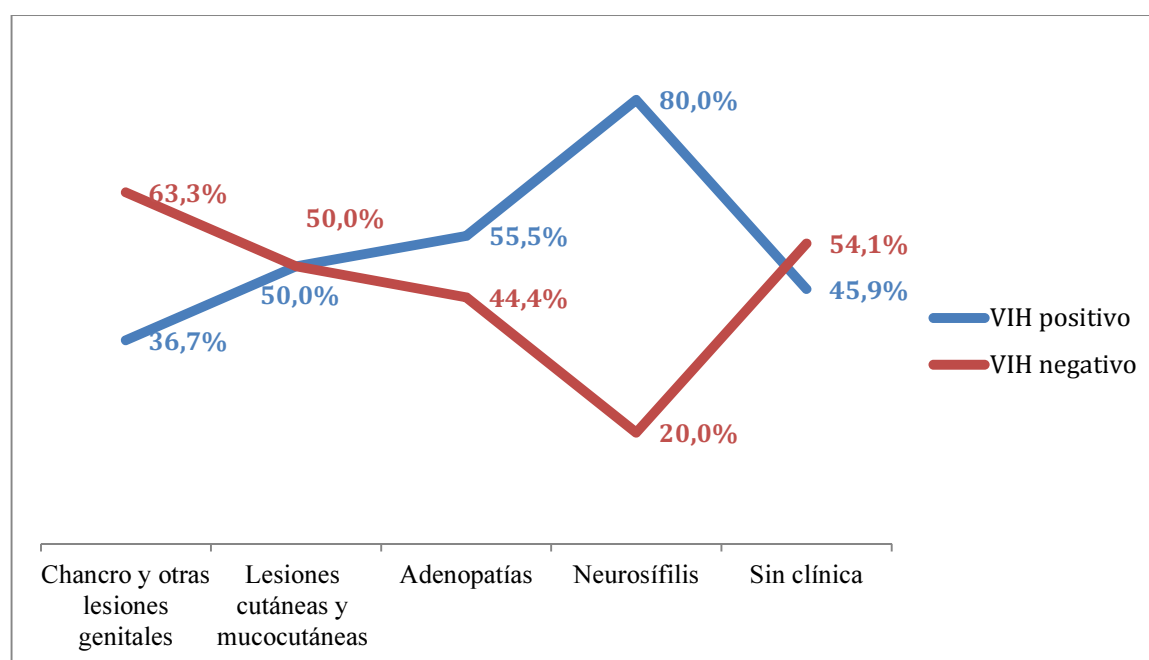
En los pacientes VIH positivos fue frecuente encontrar la enfermedad en el estadio más avanzado, y en los VIH negativos predominó el estadio primario ( $p = 0,011$ ) (fig 28)

**Figura 28. Comparación del estadio de sífilis en VIH positivos e VIH negativos en el momento del diagnóstico.**



La frecuencia de aparición de lesiones cutáneas y mucocutáneas fue igual tanto en VIH positivos como negativos. En pacientes VIH negativos las manifestaciones fueron más predominantes en genitales seguido de la clínica asintomática. La neurosífilis fue una manifestación clínica presentada con más frecuencia en pacientes con deterioro inmunológico causado por el VIH. (p-valor= 0,013) (fig. 29)

**Figura 29. Comparación de síntomas asociados a la enfermedad en VIH positivos y VIH negativos en el momento del diagnóstico.**



En cuanto a coinfección con virus hepatotropos, no hay diferencia significativa entre los porcentajes de hepatitis entre portadores de VIH y no portadores. (tabla 14)

**Tabla 14. Análisis Hepatitis y VIH**

		VIH NEGATIVO N=122 (55,7%)	VIH POSITIVO N=97 (44,3%)	p-valor
HEPATITIS	NO	89 (59,3%)	61 (40,7%)	0,111
	SI	33 (47,8%)	36 (52,2%)	



El análisis comparativo de coinfección con otros virus mostró que la infección por HPV fue más frecuente en pacientes VIH positivos, p-valor(<0,05) (tabla 15)

**Tabla 15. Análisis de coinfección con otros virus**

Coinfección con otros virus		VIH NEGATIVO N=122	VIH POSITIVO N=97
	VHB	21 (47,72%)	23 (52,27%)
	VPH	10 (35,7%)	18 (64,3%)
	VHB+VHC	6 (50%)	6 (50%)
	VHC	4 (50%)	4 (50%)
	VHA	0	2 (100%)
	SIN HEPATITIS	89 (59,3%)	61 (40,6%)

**Tabla 16. Desglose de enfermedades asociadas al diagnóstico de SIDA.**

	FRECUENCIAS
SARCOMA DE KAPOSI	10
TUBERCULOSIS	9
CANDIDIASIS OROFARÍNGEA	8
VHS2	7
CMV	4
PNEUMOCYSTIS	2
CRYPTOCOCCUS	2
VHS1	1
VHZ	1
ENF. CROHN	1
HISTOPLASMA	1
LINFOGRANULOMA VENÉREO	1
TOXOPLASMA	1
VHD	1
LEISHMANIA	1
OSTEOMA	1
SIN INFECCION	55

La presencia de condilomas por VPH fue la ITS más frecuente asociada a VIH-sífilis (p-valor= 0,018) (tabla 17)

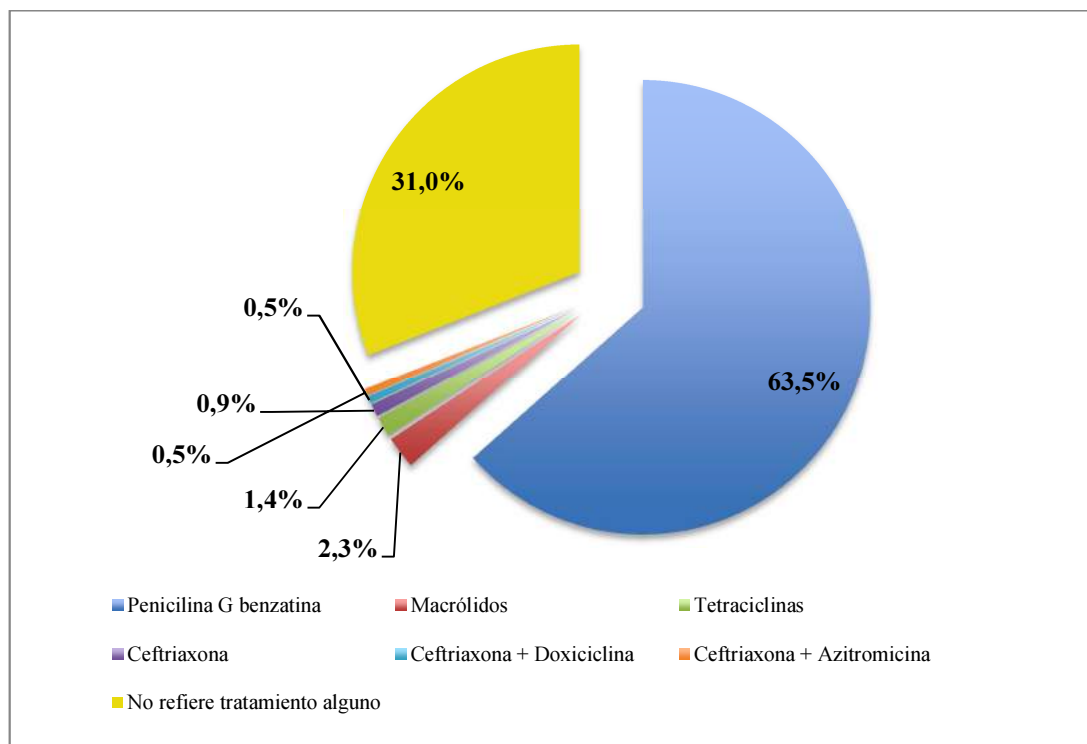
**Tabla 17. Otras infecciones de transmisión sexual asociadas a coinfección y no coinfección con VIH..**

	VIH		TOTAL
	NO	SI	
VPH (CONDILOMAS)	10	18	28
ÚLCERA GENITAL (VHS)	6	3	9
OTRAS ITS*	5	1	6
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	3	3
GONOCOCO	0	2	2
VPH+VHS GENITAL	0	2	2
VPH+GONOCOCO	0	1	1
NINGUNA ITS	101	67	168
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>	<b>97</b>	<b>219</b>

\* Otras ITS: *Trichomonas vaginalis*, *H. influenzae*, *Ureaplasma urealyticum*.

El 63,5% de los pacientes fue tratado con penicilina G benzatina. En el 31% de los casos, en su historia clínica no refería tratamiento alguno; este grupo de pacientes fueron vistos principalmente en centros de salud de primaria y los datos no fueron recogidos (fig 30)

**Figura 30. Tratamiento antibiótico empleado frente a *Treponema pallidum***



En la tabla 18 observamos el porcentaje de pacientes con y sin coinfección que recibieron antibióticos frente a *Treponema pallidum*.

**Tabla 18. Tabla comparativa coinfección VIH y tratamiento de la infección por *Treponema pallidum***

TRATAMIENTO DE SIFILIS	VIH		p=0,132
	NO N=122	SI N=97	
NO	43 (35%)	25(25,7%)	
SI	79 (64%)	72 (74,2%)	

**Tabla 19. Reactivación/reinfección de la infección por *Treponema pallidum***

De los pacientes que recibieron tratamiento frente a *Treponema pallidum*, 18 mostraron reactivación/reinfección de la infección por aumento del título RPR (4 pacientes VIH negativos y 14 VIH positivos), aunque el seguimiento fue mayor en pacientes VIH positivos.

REACTIVACION DE LA INFECCION	VIH	
	NO N=78	SI N=72
NO	45(57%)	49(68%)
SI	4 (5,1%)	14 (19%)
NO SEGUIMIENTO	29 (37%)	9 (12,5%)

# DISCUSIÓN

---



## 1. Conocer el número de casos de sífilis diagnosticada en la población del área de Málaga oeste en el trienio 2009 a 2011

Después de años de continuo descenso de la incidencia de sífilis durante la segunda mitad del siglo pasado, recientemente se han documentado incrementos de casos de sífilis infecciosa (primaria, secundaria y latente temprana) en distintas ciudades europeas y norteamericanas<sup>57</sup>.

En España el número de casos anuales declarados de sífilis se encuentra en una curva ascendente desde principios de siglo. La tasa de incidencia de sífilis a nivel nacional pasó de 2,57 en el año 1995 a 4,31 por 100.000 habitantes en el año 2006, superando incluso a la tasa de infección gonocócica<sup>58</sup>. La incidencia anual de sífilis también ha experimentado un importante crecimiento entre 2006 y 2012<sup>59</sup>. En el año 2010, se notificaron 2909 casos de sífilis (tasa de 6,39 por 100.000 habitantes)<sup>60</sup> y en 2012 se declararon en España 3641 casos de sífilis, lo que supone una incidencia de 7,88 casos por 100.000 habitantes. El último análisis epidemiológico (correspondiente al año 2013) muestra un impacto anual de 8 casos por 100.000 habitantes, que representó un total de 3720 nuevos casos notificados<sup>61</sup>.

Las comunidades autónomas que notificaron tasas más altas en el año 2013 fueron Islas Baleares (16,95 casos por 100.000 habitantes), Madrid (11,16 casos por 100.000 habitantes), Canarias (10,76 casos por 100.000 habitantes) y Cataluña (10,62 casos por 100.000 habitantes)<sup>61</sup>. Las de menor incidencia fueron Castilla La Mancha (2,59 casos) y Castilla León (2,79 casos).

En la provincia de Málaga se ha producido un aumento paralelo en los casos declarados al Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía, pasando de 19 casos registrados en el 2003 a 90 en el 2007, 37 de ellos en el área sanitaria de la Costa del Sol Occidental<sup>62,3</sup>.

En nuestro trabajo, hemos analizado el número y porcentaje de diagnósticos de sífilis por año durante los años 2009 a 2011. En este periodo se han diagnosticado de sífilis a 219 pacientes en nuestra área de referencia, el Hospital Universitario Virgen de la Victoria, que es un hospital de segundo nivel que presta atención sanitaria a la zona oeste de Málaga, cubriendo a una población de 475.915 habitantes. Observamos un aumento en el número de episodios de sífilis, datos que coinciden con lo observado en trabajos similares realizados en el ámbito nacional e internacional<sup>63,64,65,66</sup>.

Este incremento en la incidencia de sífilis, con mayor número de casos en 2011 respecto a los años previos, podría deberse a diversos factores: movimientos migratorios de

sujetos procedentes de países con elevada prevalencia, contactos entre distintos grupos poblacionales, cambios de comportamiento de riesgo (incluido el uso de internet para citarse), uso de drogas diversas y la reducción de las medidas de protección en las relaciones sexuales<sup>67,68,69,57</sup>. La inmunidad protectora parcial causada por la sífilis también podría explicar la dinámica natural de la incidencia de la sífilis en ciclos de unos 10 años<sup>70</sup>.

## **2. Analizar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con sífilis en esta área.**

En el periodo de estudio, analizamos las características epidemiológicas de los 219 pacientes con sífilis: el 82,6% eran varones y 17,4% mujeres, con un intervalo de edad de 30-45 años (43,8%), al igual que otros trabajos realizados en nuestro país<sup>71</sup>.

En las mujeres, la notificación de ITS es distinta al hombre: diferencias en las manifestaciones clínicas, acceso más frecuente a servicios médicos privados de ginecología y, en el caso de mujeres inmigrantes, el acceso a servicio médicos sin ánimo de lucro de carácter anónimo<sup>72</sup>.

El 83,6% de los casos fueron autóctonos: 43,8% procedían de Málaga capital y un 24,7% de Torremolinos, seguidos de pacientes procedentes de América del Sur (5,9%), Marruecos/África (3,7%) y Europa del Este (3,7%), datos similares al estudio de Vall Mayanas y cols en Barcelona en el año 2006, pues muestran que la mayoría de los pacientes de su estudio son autóctonos seguidos de latinoamericanos<sup>69</sup>.

Debido a que la sífilis es una ITS y en nuestro trabajo no detectamos ningún caso de sífilis congénita, hemos considerado los hábitos sexuales como principal factor de riesgo, observándose que un 41,7% de los pacientes eran HSH, 29,8% Heterosexuales, 0,9 bisexuales y en 27,5% no se especificaron las preferencias sexuales. En los últimos años en la provincia de Málaga, el estudio publicado por González-Domenech et al. obtienen porcentajes similares a los nuestros de pacientes HSH (47,8%)<sup>73</sup>.

Es interesante saber que Torremolinos es una zona de turismo de la Costa del Sol muy frecuentada por hombres que tienen sexo con hombres, por poseer abundantes zonas de ocio dónde gran parte de este grupo acude, hecho que puede explicar los resultados obtenidos en este área. No es infrecuente, por lo tanto, la aparición de pequeñas epidemias, en este colectivo de pacientes<sup>3</sup>. Debemos señalar, el hecho de que la mayoría de los HSH con sífilis de nuestra serie de datos (48,35%) tenían de 30-45 años, como en otros estudios que demuestran un aumento en la edad de los pacientes en los registros con el paso de los años<sup>74</sup>.



En la literatura está bien documentado que el riesgo de transmisión de sífilis y otras ITS en HSH se incrementa con el aumento de comportamientos de riesgo, como son el elevado número de parejas sexuales, las actuales tendencias en el comportamiento sexual<sup>75</sup>, el sexo anónimo, el uso incorrecto del preservativo, la práctica de sexo oral sin protección<sup>57,76,77</sup> y el abuso de drogas<sup>74,78</sup>.

En la actualidad, estudios recientes refieren el uso del llamado “chemsex” más frecuente en HSH que en otros sectores de la población, debido a motivos de tipo sociológico. Éste término se define como la combinación intencional de tener relaciones sexuales con el uso de determinadas drogas psicoactivas (entre ellas; metanfetamina, mefedrona o GHB/GBL) sin receta médica con el fin de facilitar y potenciar el encuentro sexual<sup>79</sup>. El uso intencionado de drogas recreativas para tener relaciones sexuales, conlleva a diversos riesgos o daños: consumo (intoxicación, sobredosis...), salud sexual (adquisición de otras ITS), psicológico (vergüenza, culpa), social (rechazo, expulsión, exclusión) y material (gasto económico excesivo, robos)<sup>80</sup>.

En cuanto al riesgo de transmisión de otras ITS en este colectivo, Menéndez et al. compararon la prevalencia de sífilis y gonococia en los varones con relaciones homosexuales y bisexuales entre 2002 y 2004. La prevalencia en el diagnóstico de sífilis primaria o secundaria en homosexuales/bisexuales aumentó de 1,4% en 2002 a 3,1% en 2004, y los diagnósticos de gonococia en este colectivo se incrementaron de 3,1% en 2002 a 4,8% en 2004. En cambio en el grupo heterosexual los diagnósticos de sífilis fueron de 0,37% (2002) a 0,04% (2004), y la infección por gonococo no mostró cambios significativos en el tiempo, siendo 0,4% en ambos años. Por lo que concluyeron que mientras que la sífilis disminuía en los heterosexuales, la gonococia se mantenía estable<sup>66</sup>.

Por otro lado, analizamos el estadio de sífilis de nuestros pacientes en el momento del diagnóstico: 112 (51,4%) se encontraban en estadio latente o asintomático. La forma secundaria tuvo lugar en 70 (32,10%) de nuestros pacientes, siendo las lesiones mucocutáneas y cutáneas las más frecuentes de este estadio seguido de las adenopatías; 32 (14,2%) presentaban sífilis primaria, siendo el chancro sifilítico en los genitales las lesiones más frecuentes. A 5 pacientes (2,3%) se les diagnosticó neurolúes con VDRL positivo.

Desde el punto de vista clínico, es importante destacar el hecho de que la mayoría de nuestros pacientes se diagnosticaron con un cuadro asintomático de la enfermedad, detectándose la sífilis en pruebas de cribados periódicas; este hecho debería tenerse muy en cuenta pues sugiere que existen grupos de pacientes sin clínica que no son conscientes de

la enfermedad y podrían estar manteniendo la transmisión de la sífilis tal como se ha sugerido en otros estudios previos<sup>64,81</sup>.

### **3. Estudiar la presencia de otras ITS en los pacientes de nuevo diagnóstico de sífilis.**

La transmisión sexual de la sífilis está relacionada con un mayor riesgo de adquirir otras enfermedades de esta índole, como la infección por VIH, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y otras enfermedades infecciosas de transmisión sexual<sup>2</sup>.

Al evaluar la coinfección con virus hepatotropos, el VHB fue el más frecuente (20,1%), seguido de VHC+VHB (5,48%) y VHC (3,65%), sin que hubiera diferencia significativa entre los porcentajes de hepatitis entre hombres y mujeres.

En nuestra serie, la coinfección VIH-sífilis ocurrió en casi la mitad de los pacientes (44,3%). La investigación epidemiológica de los contactos sexuales es de gran importancia en el seguimiento de los paciente con sífilis, ya que muchos de ellos desconocen el estado de su pareja sexual. En nuestro estudio consideramos interesante recoger los datos de los contactos sexuales de nuestros pacientes, pero nos encontramos con una limitación, que podría conducir a un sesgo en nuestro trabajo; muchos de nuestros pacientes no especificaban sus hábitos sexuales ó de sus parejas, por lo que sólo pudimos recoger información de algunos de ellos; de los 219 pacientes, 98 (44,8%) no especificaban datos de sus parejas, 71 (32,4%) no referían tener pareja estable en el momento del diagnóstico, 35 (16%) su pareja eran VIH negativas, 12 (5,5%) confirmaron que su pareja era VIH positiva.

La sífilis y el VIH, comparten mecanismos de transmisión y además se postula que la sífilis facilita la infección del VIH al igual que otras ITS, debido a que existe una alteración de la membrana mucocutánea e incremento de células inflamatorias en las mucosas<sup>8</sup>. Además, el aumento en la secreción de citoquinas y la activación de la respuesta del sistema inmunitario del huésped que conlleva la infección por la sífilis contribuye a favorecer la replicación viral<sup>2,9,82,83,84,85</sup>.

Se ha especulado si la coincidencia de factores epidemiológicos de riesgo tales como promiscuidad y ejercicio o consumo de la prostitución<sup>86,87</sup> y la presencia de sífilis facilita el contagio del VIH o la infección por VIH facilita la progresión de la sífilis por fallo en la inmunidad, aunque no existen pruebas concluyentes. Lo que sí está estadísticamente

comprobado es la existencia de un riesgo real de aumento significativo de infección por VIH entre los infectados por sífilis<sup>85,88</sup>.

Un dato preocupante observado en diversos centros españoles<sup>69,89</sup> es que hasta un 70 % de los casos de sífilis se diagnostican en pacientes con infección por el VIH conocida, muchos de ellos con tratamiento antiretroviral, lo que refleja un fallo en las medidas de prevención de estos pacientes<sup>89</sup>.

En nuestro estudio, consideramos de interés conocer el año de diagnóstico de VIH en aquellos pacientes coinfectados. Observamos que casi el 60% de los casos coinfectados conocían su situación frente al VIH con anterioridad al diagnóstico de sífilis, y en el resto se diagnosticó la infección por VIH a la vez y sólo en un 4,12% se diagnosticó la infección por VIH posterior al episodio sifilítico. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con sífilis y coinfección con VIH son conscientes de su estado<sup>90,91,92,93</sup>.

Douganet et al, Couturier et al. y Williamson et al.<sup>90,91,92</sup> mostraron que homosexuales VIH positivos continúan teniendo comportamientos de riesgo aun siendo conscientes de su situación contribuyendo a la transmisión y reinfección con VIH y otras ITS<sup>94</sup>.

Atendiendo a lo mencionado, analizamos de la situación inmunológica de los pacientes coinfectados con VIH de nuestra serie: el 46,39% tenían una buena situación inmunológica con un recuento de CD4 mayor de 500 en el momento del episodio de sífilis y cargas virales indetectables. El 95,87% de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral

Debido a que en nuestro trabajo tenemos un número homogéneo de casos entre VIH positivos y negativos, vamos a hacer una comparación entre estas dos poblaciones.

### 3.1. Analizar las diferencias clínicas, epidemiológicas de los pacientes coinfectados y no coinfectados VIH-sífilis

El análisis del año de diagnóstico de sífilis entre coinfectados y no coinfectados por VIH mostró que en 2009 se diagnosticaron de sífilis mayor número de pacientes VIH positivos que negativos. En 2010 y 2011 el número de diagnósticos de sífilis aumenta entre los no coinfectados.

Como puede observarse en los resultados, la mayoría de los pacientes se encontraban en un rango de edad comprendido entre 30-45 años; porcentajes obtenidos muy similares

tanto en coinfectados como en no coinfectados por el VIH. Siendo entre los VIH positivos todos varones y entre los VIH negativos 33 varones y 16 mujeres con este rango de edad.

La población autóctona (56,3%) fue la más frecuente, a su vez en el colectivo no coinfectado.

Debido a que la mayoría de nuestros pacientes con sífilis procedían de Málaga capital y Torremolinos, al comparar ambas poblaciones monoinfectados y coinfectados dentro de la provincia de Málaga, observamos que en Benalmádena (72,7%), Fuengirola (66,6%) y Torremolinos (63%) fue más frecuente el colectivo con infección por VIH.

Analizando los hábitos sexuales de los pacientes coinfectados por VIH observamos que el 85,7% fueron hombres que tenían sexo con hombres frente al 14,3% de pacientes VIH negativos ( $p < 0,001$ ). El claro predominio de varones en nuestra serie y la elevada prevalencia de la enfermedad entre HSH VIH positivos se constata también en otros estudios europeos<sup>94,95</sup> que detectan un aumento de la incidencia de sífilis principalmente entre los individuos con infección por VIH, y particularmente entre este colectivo<sup>85,96,97</sup>.

Este incremento podría deberse a la relajación en las medidas de prevención en los contactos sexuales entre los HSH<sup>6,69,80</sup>. Este hecho se viene percibiendo desde la generalización del TAR con la consiguiente disminución de la morbimortalidad asociada a la infección por el VIH<sup>98</sup> que ha podido transmitir a ciertos ambientes la falsa impresión de que el VIH no se trata ya de una enfermedad tan trascendente<sup>3</sup>. Algunos autores nombran porcentajes que van de un 49%<sup>99</sup> al 75%<sup>100</sup> constituyendo verdaderas epidemias en esa población por lo que al grupo de HSH seropositivos, se les debe ofrecer despistaje regular de ITS<sup>69,94</sup>.

Se debe insistir en la necesidad de realizar la investigación epidemiológica del enfermo, y de todos sus contactos sexuales y hacerles un seguimiento a largo plazo. De la misma manera, a todos los pacientes con una ITS se les debe ofrecer la prueba del VIH y consejo preventivo<sup>15,69,94,101</sup>.

El análisis comparativo del estadio clínico de ambas poblaciones nos mostró que se sigue el patrón descrito en numerosos trabajos. Aunque la sífilis se ha clasificado típicamente en 3 fases – primaria, secundaria y terciaria – su presentación clínica puede ser muy variable y tienen diferencias en los sujetos VIH positivos<sup>83,85</sup>. En la literatura se han descrito algunas peculiaridades de la sífilis en pacientes coinfectados por el VIH distintas de las de los no coinfectados, entre ellas: la menor frecuencia de síntomas en la sífilis primaria, mayor agresividad de las formas secundarias, dificultad para precisar el tiempo de evolución del padecimiento, manifestaciones más severas y atípicas, de rápida

evolución, con afectación oftálmica, ótica o neurológica<sup>102</sup>, mayor incidencia de serologías falsamente negativas y de persistencia de resultados positivos, o de fallos en el tratamiento<sup>76,85,102</sup>.

En los pacientes con infección por el VIH, la sífilis se presenta con frecuencia de forma atípica y generalmente de un modo más radical que en la población seronegativa<sup>76</sup>. La sífilis primaria es frecuentemente asintomática y la lesión inicial puede ser extragenital en un número considerable de casos<sup>57,76,77,97</sup>. Si comparamos lo dicho con nuestros resultados, observamos que aquellos pacientes coinfectados VIH-sífilis presentaron con escasa frecuencia el periodo primario (35,5%) de la enfermedad; en cambio en los pacientes no coinfectados con VIH se observó más frecuentemente el estadio primario (64,5%) con síntomas como chancro o lesiones en genitales.

Según la literatura, la sífilis secundaria y la infección latente son las formas más habituales de presentación en los pacientes con el VIH. Las lesiones cutáneas son la manifestación más común del secundarismo luético y generalmente consisten en una erupción cutánea maculopapular generalizada con afección de palmas y plantas<sup>103,104</sup>. En los pacientes con VIH, la sífilis es sólo una de las causas de lesiones cutáneas y, aunque se puede presentar con las lesiones típicas, la erupción es atípica con mayor frecuencia que en la población no VIH y puede tener manifestaciones sistémicas más floridas<sup>76,105</sup>.

En nuestra serie, el estadio secundario asociado a lesiones cutáneas y mucocutáneas no hubo diferencias entre los dos grupos.

En cuanto a neurosífilis, *T. pallidum* puede invadir el SNC en el 25% de los pacientes con sífilis temprana no tratada, independientemente de la serología para el VIH. Sin tratamiento, la infección meníngea persistente o progresiva puede dar lugar con los años a una sífilis meningovascular o a una neurosífilis<sup>29</sup>, la cual se desarrolla en aproximadamente un 10% de pacientes sin VIH<sup>103,104</sup>. En pacientes VIH la afectación del SNC es más frecuente que en la población sin VIH siendo con más frecuencia asintomática, aunque igualmente la clínica puede ser muy diversa<sup>76,106</sup>. Se ha indicado también que el VIH acelera y modifica el curso clínico de la neurosífilis y que las complicaciones neurológicas son más frecuentes y puede aparecer en cualquier grado de inmunodepresión.

Nuestros resultados, muestran la frecuencia en aquellos pacientes coinfectados VIH-sífilis de encontrar estadios evolucionados (80%) o latente (44,23%), sin embargo en los pacientes no coinfectados se observó escasos pacientes con sífilis evolucionada a estadio terciario (20%). Fue en los VIH positivos en los que se observaron casos de neurosífilis. (p-valor= 0,011)

Por todo ello, desde el punto de vista clínico y relacionando nuestros resultados con otros autores, nos parece interesante resaltar en el grupo VIH la frecuente ausencia, al menos aparente, de las manifestaciones propias del periodo primario, para la que no encontramos una explicación totalmente satisfactoria. Barrera et al. proponen que quizás influyan las localizaciones atípicas que pueden presentarse más a menudo entre el colectivo homosexual VIH, o que debido al uso indiscriminado de antibióticos se enmascaren estas manifestaciones sin llegar a resolver la infección. Lo que sí podemos concluir, es una evolución más rápida de la sífilis al estadio terciario y manifestaciones clínicas más severas en el colectivo VIH positivo<sup>3,76,102</sup>.

### 3.2. Contraste de infección por virus hepatotropos entre pacientes con y sin coinfección por el VIH

La coinfección con virus hepatotropos fue una variable de interés a comparar entre ambos grupos ya que la coinfección por VIH aumenta la morbilidad y la mortalidad relacionada con la patología hepática<sup>107</sup>. Nuestros resultados muestran que la infección por virus hepáticos fue similar en ambos grupos (47,8% en VIH negativos y 52,2% en positivos).

Hay trabajos que asocian la presencia concomitante del VHB y el VIH, el reconocimiento de esta afección es relevante pues ambos virus comparten la mismas vías de transmisión (parenteral, sexual, vertical) y adicionalmente implica una mayor evolución a la cronicidad y la posibilidad de desarrollar hepatitis colestásica fibrosante<sup>82,107,108</sup>.

### 3.3. Contraste: Infecciones oportunistas entre pacientes con y sin coinfección por el VIH

La historia natural de la infección por VIH/SIDA ha sido descrita como un deterioro insidioso y progresivo de la función del sistema inmune; los pacientes con infección por VIH/SIDA presentan un amplio espectro de infecciones oportunistas; por lo tanto, el reconocimiento, diagnóstico, manejo y tratamiento adecuado son importantes para mejorar la calidad de vida en estos individuos<sup>108</sup>.

A pesar del gran avance que ha supuesto el tratamiento antirretroviral de gran actividad para el pronóstico de la infección por VIH, las infecciones oportunistas continúan siendo causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Ocurre en muchos casos por la presencia de inmunodepresión grave, ante la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral, el fracaso del mismo en ocasiones o el desconocimiento previo de la

existencia de la infección por el VIH en pacientes que comienzan con una infección oportunista<sup>109,110</sup>.

Por ello, encontramos interesante analizar esta variable, desglosando las diferentes infecciones oportunistas encontradas en nuestra cohorte de pacientes. Observamos que aunque la mayoría de los pacientes de nuestro estudio no padecían enfermedades oportunistas, fue en el colectivo VIH los más afectados, debido a que estas infecciones están asociadas a pacientes con deterioro del sistema inmunológico.

El desglose de las diferentes infecciones oportunistas nos mostró que entre los coinfectados con VIH fueron: Sarcoma de Kaposi, tuberculosis, candidiasis orofaríngea, VHS tipo 2, citomegalovirus, *Pneumocytis jirovecii* y *Cryptococcus neoformans* las más frecuentes, coincidiendo nuestros datos con la literatura<sup>108,109,111</sup>.

### 3.4. Contraste: Otras ITS entre pacientes con y sin coinfección por el VIH

La vigilancia epidemiológica y de comportamientos en las poblaciones de mayor riesgo, se recomienda como una herramienta para un mejor conocimiento de la epidemiología del VIH y de otras ITS<sup>112</sup>. En este trabajo detectamos la presencia de antecedentes de otras ITS en la cohorte de pacientes estudiada, lo que incrementa el riesgo de transmisión del VIH<sup>113,114,115</sup>. En nuestro estudio, comparamos la frecuencia de presentación de otras ITS entre ambos grupos; coinfectados y no coinfectados VIH-sífilis. Nuestros resultados mostraron que gran parte de los pacientes con antecedentes de otra ITS pertenecían al grupo VIH positivo, siendo la coinfección con el VPH frecuente en este colectivo coincidiendo nuestros resultados con otros trabajos similares<sup>93</sup>.

Debemos recordar que en nuestra cohorte de pacientes VIH positivo la mayoría eran HSH y existe evidencia que indica que los HSH que mantienen relaciones sexuales anales sin protección aumenta la probabilidad de infección por VIH y otros virus como el VPH ya que el sexo anal receptivo potencia aún más la eficiencia de la transmisión de estos virus<sup>113,116</sup>. Otras ITS observadas en nuestros pacientes fue la infección por *Chlamydia trachomatis*, gonococo y VHS tipo 2; observándose las dos primeras y la infección por VPH en mayor número de casos en pacientes VIH-sífilis.

Nuestra revisión pone de manifiesto, al igual que otros autores, que los pacientes coinfectados por VIH tenían a su vez con más frecuencia antecedentes de otras ITS con respecto a los no coinfectados<sup>94</sup>. Puesto que el comportamiento homosexual fue frecuente entre los pacientes VIH de nuestro estudio y tras la serie de resultados obtenidos en base a



los antecedentes de ITS, es importante señalar que el conocimiento de las formas de transmisión y prevención, y de los síntomas de las ITS es importante para la adopción de comportamientos seguros. Los programas que informen de los riesgos de transmisión y adquisición del VIH y otras ITS contribuyen a mejoras en el comportamiento sexual entre HSH; además los enfoques basados en antirretrovirales, ofrecen una promesa para controlar la expansión del VIH en este colectivo, tanto para el tratamiento como para la prevención<sup>113</sup>.

Las intervenciones que se asocian a la reducción de la probabilidad de transmisión del VIH se considera que son las que tendrían el mayor impacto en la reducción de la incidencia tanto de VIH como de otras ITS en las poblaciones de HSH<sup>113</sup>.

En el ámbito clínico, debe replantearse la atención de los pacientes infectados por el VIH y considerar la importancia de otras ITS, y de comportamientos sexuales que eviten la transmisión y la adquisición de las mismas. Lógicamente, la prevención de la infección por el VIH se ha dirigido, desde su aparición, a personas que no estaban infectadas por el virus para evitar que se infectaran. No obstante, es evidente que la disminución de la transmisión del VIH y de otras ITS requerirá también nuevas estrategias, incluido un mayor énfasis en la prevención de la transmisión del VIH por personas que ya están infectadas<sup>69</sup>.

#### **4. Conocer el tratamiento seguido por los pacientes y su eficacia**

En la actualidad, la penicilina es el fármaco de elección para tratar las infecciones por *Treponema pallidum* pues su eficacia es bien conocida<sup>26,28</sup>. Otras terapias alternativas como cefalosporinas, tetraciclinas y macrólidos son eficaces pero debemos recordar que en el caso de los macrólidos se han informado casos de resistencia, concretamente con azitromicina, asociados a una mutación en 23S rRNA, tanto en los pacientes tratados por sífilis temprana, como en los contactos<sup>37</sup>. Por lo tanto, aunque la terapia con azitromicina ha sido muy eficaz contra la sífilis, se recomienda precaución con su uso, y monitorizar el seguimiento de los pacientes tratados con este fármaco ante el fracaso del tratamiento<sup>26</sup>.

En nuestro trabajo más de la mitad de los pacientes fueron tratados con penicilina G benzatina (63,5%), seguido de; macrólidos (2,3%), tetraciclinas (doxiciclina) (1,4%), ceftriaxona (0,9%), ceftriaxona + doxiciclina (0,5%) y ceftriaxona + azitromicina (0,5%).

Para analizar la eficacia del tratamiento observamos la evolución del título RPR en el tiempo, por lo que podríamos concluir que el tratamiento utilizado fue eficaz en la mayoría de los casos de nuestra serie, hecho bien documentado en la literatura y guías clínicas de que *Treponema pallidum* sigue siendo sensible al tratamiento de elección<sup>26,28</sup>.



Sólo el 12% de los casos mostró reactivación/reinfección por el aumento del título RPR en el tiempo tras el diagnóstico y tratamiento. Por otro lado, debemos señalar que no encontramos relación estadísticamente significativa en el uso de tratamiento antibiótico entre coinfectados y no coinfectados por VIH, pues la mayor parte de nuestros pacientes fueron tratados frente a *Treponema pallidum*. Además debemos recordar que los regímenes de tratamiento de sífilis siguen siendo los mismos para personas con y sin infección por VIH<sup>26</sup>.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Entre las limitaciones de nuestro trabajo conviene destacar que se trata de una revisión retrospectiva basada en los datos de las historias clínicas, suponiendo ello un sesgo de información en algunas variables:

✓ Estudio de la conducta sexual

Al examinar la historia clínica de nuestros pacientes, en algunas de ellas no aparecían recogida sus hábitos sexuales, sólo en aquellos pacientes que fueron vistos en la Unidad de Infeccioso de Medicina Interna de nuestro Hospital nos fue posible obtener esta información, ya que esta variable se encontraba recogida en su historia clínica al tener un contacto más personal médico-paciente.

✓ Procedencia específica del paciente

Posible sesgo al especificar con exactitud la procedencia del paciente, pues en algunas historias clínicas de Centros de Salud simplemente incluía Málaga como lugar de procedencia.

✓ Estudio de la presentación clínica

Algunos de los pacientes, al pertenecer a Centros de Salud, estos datos no aparecían bien especificados en su historia clínica y lo agrupamos según síntomas descritos en el momento de la consulta.

# CONCLUSIONES

---



- 1- Los diagnósticos de sífilis han ido aumentando en nuestra área de referencia en los años 2009-2011, afectando principalmente a hombres entre 30-45 años procedentes de Málaga capital y Torremolinos.
- 2- Más del cincuenta por ciento de los pacientes de nuestra serie se diagnosticaron en el estadio latente y con cuadro asintomático de la enfermedad.
- 3- El número de casos de sífilis en los pacientes VIH positivos fue similar al de VIH negativos
- 4- La mayoría de los pacientes coinfectados con VIH estaban recibiendo tratamiento antirretroviral y tenían buena situación inmunológica con un recuentos de CD4 mayor de 500 células/mL y cargas virales indetectables.
- 5- Más de la mitad de los pacientes VIH positivos eran hombres que mantenían sexo con hombres
- 6- El estadio terciario y las manifestaciones clínicas más evolucionadas fueron más frecuentes en el colectivo VIH positivo
- 7- La coinfección por VPH fue la ITS más frecuente, siendo mayor el número de casos entre los VIH positivos.
- 8- El tratamiento con penicilina G benzatina fue el más utilizado y continua siendo eficaz.
- 9- Consideramos de gran importancia insistir en el control de las prácticas de riesgo así como solicitar cribado de VIH ante un cuadro de sífilis, debido a la estrecha coexistencia de ambas entidades.



# BIBLIOGRAFÍA

---





1. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 6ª edición: Elsevier; 2006. Volumen 3. Capítulo 235, *Treponema pallidum* (sífilis); 2768-2784.
2. Pérez Cortés S, González González M, Alba Posligua A, Gaxiola Álvarez E. Secundarismo sífilítico en un paciente VIH-positivo. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(6):418-423
3. Barrera M.V., Bosch R.J., Mendiola M., Frieyro M. et al. Servicio y cátedra de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria. Facultad de Medicina. Málaga. España. Reactivación de la sífilis en Málaga. *Actas Dermosifiliogr* 2006;97(5):323-6.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA. Microbiología médica. 5ª edición: Elsevier; 2006. Capítulo 43. *Treponema, Borrelia, Leptospira*;427-433
5. López-Hontangas JL, Frasquet Artes J. Sífilis: una revisión actual. Valencia: Hospital La Fe, Servicio de Microbiología. Available at: [www.seimc.org/control/revisiones/serologia/sifilis.pdf](http://www.seimc.org/control/revisiones/serologia/sifilis.pdf)
6. Repiso B, Frieyro M, Rivas-Ruiz F, De Troya M. Condom use and number of sexual partners among male syphilis patients who report having sex with men. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(10):847-852.
7. Hook EW 3rd, Peeling RW. Syphilis control a continuing challenge. *N Engl J Med*. 2004;351(2):122-124.
8. Paz-Bailey G, Meyers A, Blank S, Brown J, et al. A case-control study of syphilis among men who have sex with men in New York City: association With HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2004;31(10):581-587.
9. Buchacz K, Greenberg A, Onorato I, Janssen R. Syphilis epidemics and human immunodeficiency virus (HIV) incidence among men who have sex with men in the United States: implications for HIV prevention. *Sex Transm Dis*. 2005;32:73-79
10. Gómez Martínez MV, Gallardo FG, Cobo Soler J et al. Osteitis in secondary syphilis. *Rev Esp Med Nucl*. 2003;22(6):424-426
11. Fabricius T, Winther C, Ewertsen C, Kemp M, Nielsen SD. Osteitis in the dens of axis caused by *Treponema pallidum*. *BMC Infect Dis*. 2013;13:347
12. Liu ZY, Zhang Y, Qiu KF, Du SX. Osteomyelitis as the only manifestation of late latent syphilis: case report and literature review. *Int J STD AIDS*. 2011;22(6):353-355

13. Samarkos M, Giannopoulou C, Karantoni E, et al. Syphilitic periostitis of the skull and ribs in a HIV positive patient. *Sex Transm Infect.* 2011;87(1):44-45
14. Denes E, Pinet P, Ducroix-Roubertou S, Magy L, Vergne-Salle P. Syphilitic periostitis. *Eur J Intern Med.* 2009;20(3):78-79
15. Carrada Bravo T. Sífilis: actualidad, diagnóstico y tratamiento. *Rev Fac Med UNAM.* Vol.46 No.6. Noviembre-Diciembre.2003: 236-242
16. Davis JL. Ocular syphilis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(6):513-518
17. Moradi A, Salek S, Daniel E, Gangaputra S, et al. Clinical features and incidence rates of ocular complications in patients with ocular syphilis. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(2):334-343
18. Ahmad I, Lee WC. Otonerosyphilis masquerading as neurofibromatosis type II. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1999;61(1):37-40
19. Mohamed Sarjun Basha K, Raman K, Ahmed SE, et al. A case of syphilitic aortic aneurysm with sternal erosion and impending rupture. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014 Oct 24
20. Yang H, Cheng X, Zhang Z, Wan F, Xie J. Bilateral coronary artery ostial stenosis in a patient with cardiovascular syphilis. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2014;42(7):609-610. Chinese
21. Dietrich A, Gauglitz GG, Pfluger TT, Herzinger T, Braun-Falco M. Syphilitic aortitis in secondary syphilis. *JAMA Dermatol.* 2014;150(7):790-1
22. Antonio Fuertes. Servicio de Microbiología. Hospital Doce de Octubre. Madrid. Diagnóstico serológico de la sífilis. Available at: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/sifilis2.pdf>
23. Bollensen E, Albrecht S, Beuche W, Mäder M, Prange HW. Reactivity of locally produced CSF antibodies in patients with neurosyphilis against antigens of *Treponema pallidum*. *J Neurol.* 1993;240(8):471-474.
24. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. *Treponema*-specific tests for serodiagnosis of syphilis: comparative evaluation of seven assays. *J Clin Microbiol.* 2011 Apr;49(4):1313-7
25. Bassat Q, Alonso PL. Defying malaria: Fathoming severe *Plasmodium vivax* disease. *Nature Medicine.* 2011;17(1):48-49
26. Katherine M Holman, Edward W Hook III. Clinical Management of Early Syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(8):839-843.
27. Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, Falcone VH. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *JAMA.* 1972;221(5), 471–476.

28. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. Tratamiento de infecciones. Microorganismos. *Treponema pallidum*. 2014;429-430.
29. Rolfs RT, Joesoef MR, Hendershot EF et al. A randomized trial of enhanced therapy for early syphilis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1997;337(5):307-314.
30. Hook EW 3rd, Roddy RE, Handsfield HH. Ceftriaxone therapy for incubating and early syphilis. *J. Infect. Dis.* 1988;158(4):881-884.
31. Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao K. A study evaluating ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy. *Sex. Transm. Dis.* 2005;32(8), 495-498.
32. Frieden T, et al. CDC Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. *CDC Recommendations and Reports* 2010;59:26-39.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 *MMWR* 59(No RR-12), 1-110(2010).
34. Kiddugavu MG, Kiwanuka N, Wawer MJ et al. Effectiveness of syphilis treatment using azithromycin and/or benzathine penicillin in Rakai, Uganda. *Sex. Transm. Dis.* 2005;32(1): 1-6
35. Riedner G, Rusizoka M, Todd J et al. Single-dose azithromycin versus penicillin g benzathine for the treatment of early syphilis. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(12):1236-1244
36. Hook EW 3rd, Behets F, Van Damme K et al. A phase III equivalence trial of azithromycin versus benzathine penicillin for treatment of early syphilis. *J. Infect. Dis.* 2010;201(11):1729-1735
37. Centers for Disease Control and Prevention. Brief Report: Azithromycin treatment failures in syphilis infections-San Francisco, California, 2002-2003. *MMWR* 53(09), 197-198(2004)
38. Zhou P, Li K, Lu H et al. Azithromycin treatment failure among primary and secondary syphilis patients in Shanghai. *Sex. Transm. Dis.* 2010;37(11): 726-729
39. Martin IE, Tsang RSW, Sutherland K et al. Molecular characterization of syphilis in patients in Canada: azithromycin resistance and detection of *Treponema pallidum* DNA in whole-blood samples versus ulcerative swabs. *J. Clin. Microbiol.* 2009;47(6):1668-1673
40. Lukehart SA, Godornes C, Molini BJ et al. Macrolide Resistance in *Treponema pallidum* in the United States and Ireland. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(2):154-158
41. Van Damme K, Behets F, Ravelomanana N et al. Evaluation of azithromycin resistance in *Treponema pallidum* specimens from Madagascar. *Sex. Transm. Dis.* 2009;36(12):775-776

42. Katz KA, Klausner JD. Azithromycin resistance in *Treponema pallidum*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2008;21(1):83–91
43. Seña AC, Wolff M, Martin DH et al. Predictors of serological cure and serofast state after treatment in HIVnegative persons with early syphilis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(11):1092–1099
44. Seña AC, Wolff M, Behets F et al. Response to therapy following retreatment of serofast early syphilis patients with benzathine penicillin. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(3):420–422
45. Tong ML, Lin LR, Liu GL, Zhang HL, Zeng YL et al. Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. *PLoS One*. 2013 Jul 23;8(7):e70102
46. Ghanem KG, Erbelding EJ, Wiener ZS, Rompalo AM. Serological response to syphilis treatment in HIV-positive and HIV-negative patients attending sexually transmitted diseases clinics. *Sex. Transm. Infect.* 2007;83(2):97–101
47. Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;186(3):569–573
48. Syphilis ELISA IgG+IgM. Vircell Microbiologists. Insert. [http://peramed.com/peramed/docs/T1060\\_EN.pdf](http://peramed.com/peramed/docs/T1060_EN.pdf)
49. Larsen, S.A, V. Pope, R.E. Johnson and E.J. Kennedy. (ed.) 1998. A manual of tests for syphilis, 9th ed. American Public Health Association, Washington, D.C.
50. Larsen, S.A., V. Pope, and T.J. Quan. 1992. Immunologic methods for the diagnosis of spirochetal diseases, p. 467-481. In N.R. Rose, E. C. de Macario, J.L. Fahey, H. Friedman, and G.M. Penn (ed.), *Manual of clinical laboratory immunology*, 4th ed. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
51. BD Prueba Macro-Vue RPR en tarjeta. [https://www.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/0212013JAA\(03\).pdf](https://www.bd.com/ds/technicalCenter/inserts/0212013JAA(03).pdf)
52. Qualitative determination of anti-*Treponema pallidum* antibodies IVD. [http://www.spinreact.com/files/Inserts/Serologia/SGIS11\\_-\\_Ref\\_1200408\\_TPHA\\_2013.pdf](http://www.spinreact.com/files/Inserts/Serologia/SGIS11_-_Ref_1200408_TPHA_2013.pdf)
53. Determinación cualitativa de reagentes plasmídicos. <http://www.spinreact.com.mx/public/instructivo/SEROLOGIA%20Y%20SEROLOGIA%20FEBRIL/1200405.06%20VDRL.pdf>
54. David Navarro Ortega, Ana García Díaz y Nieves Orta Mira. Diagnóstico de la infección por el virus de la hepatitis B: Reactividad aislada del antígeno de superficie. Servicio de Microbiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia

55. VITROS. INSTRUCTIONS FOR USE VITROS Immunodiagnostic Products Anti-HIV 1+2 Reagent Pack  
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/PremarketApprovalsPMAs/ucm092018.pdf>
56. García Pérez A. Estadística aplicada: Conceptos básicos. Segunda edición. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid, 2008. Capítulo 7. Contraste de hipótesis;145-152.
57. Simms I, Fenton KA, Ashton M, Turner KM, Crawley-Boevey EE, Gorton R, et al. The reemergence of syphilis in the United Kingdom: the new epidemic phases. *Sex Transm Dis.* 2005;32:220-6.
58. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual 1995–2006. Publicación del Instituto Carlos III, Dic 2007.
59. Centro Nacional de Epidemiología. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012;89-92. Madrid, 2014.
60. Vigilancia Epidemiológica de las Infecciones de Transmisión Sexual 1995–2010. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Publicación del Instituto Carlos III, Abril 2012.
61. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014. Sexually transmitted infections, including HIV and blood-borne viruses. Stockholm: ECDC; 2015.
62. Las infecciones de transmisión sexual. Informe 2007. Monografía Vol 13, nº 1. Publicación del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/andaluciaessalud/docs/73/MONOGRAFIA20ITS200820vol201320n201.pdf>
63. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2012. Reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/>
64. Bernstein KT, Stephens SC, Strona FV, Kohn RP, Philip SS. Epidemiologic characteristics of an ongoing syphilis epidemic among men who have sex with men, San Francisco. *Sex Transm Dis.* 2013;40:11–7
65. Ruiz-Sancho A, Barreiro P, Castellares C, Labarga P, et al. Outbreak of syphilis, but not of acute hepatitis C, among HIV-infected homosexual men in Madrid. *HIV Clin Trials.* 2007;8:98–101
66. Menéndez B, Ballesteros J, Clavo P, del Romero J. Increase in syphilis and gonorrhoea among men who have sex with men in Madrid. *Med Clin (Barc).* 2005;125:756
67. Ciesielski CA. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men: an epidemiologic review. *Curr Infect Dis Rep.* 2003;5:145-52.

68. Edford J, Bolding G, Sherr L, Hart G. High-risk sexual behaviour among London gay men: no longer increasing. *AIDS*. 2005;19:2171-4
69. Vall Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. Reemergencia de la sífilis infecciosa en varones homosexuales y coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Barcelona, 2002–2003. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:94–6
70. Grassly NC, Fraser C, Garnett GP. Host immunity and synchronized epidemics of syphilis across the United States. *Nature*. 2005;433: 417-21
71. Casanova AP, Guaita Calatrava R, Soriano Llinares L, et al. Vigilancia epidemiológica de la sífilis en la ciudad de Valencia. Impacto y evolución del período 2003-2014. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Jul;34 Suppl 3:52-8.
72. López-Fabal F, Gómez-Garcés JL. Marcadores serológicos de gestantes españolas e inmigrantes en un área del sur de Madrid durante el periodo 2007-2010. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:108-11.
73. González-Domenech CM, Antequera Martín-Portugués I, Clavijo-Frutos E, et al. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: una endemia en hombres que tienen sexo con hombres. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(1):32-6
74. Peterman TA, Heffelfinger JD, Swint EB, Groseclose SL. The changing epidemiology of syphilis. *Sex Transm Dis*. 2005;32(10 Suppl):4S–10S.
75. Teva I, Bermúdez MP, Buéla-Casal G. Variables sociodemográficas y conductas de riesgo en la infección por el VIH y las enfermedades de transmisión sexual en adolescentes. España, 2007. *Rev. Esp. Salud Publica*. 2009;83: 309-320.
76. Lyn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: a dangerous combination. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:456-66.
77. Halsos AM, Edgardh K. An outbreak of syphilis in Oslo. *International Journal of STD & AIDS*. 2002;13:370-2.
78. Fenton KA, Mercer CH, Johnson AM, et al. Reported sexually transmitted disease clinic attendance and sexually transmitted infections in Britain: prevalence, risk factors and proportionate population burden. *J Infect Dis*. 2005;191(1 Suppl):127S–38S.
79. Bourne A, Reid D, Hickson F, Torres-Rueda S, Steinberg P, Weatherburn P. "Chemsex" and harm reduction need among gay men in South London. *Int J Drug Policy*. 2015 Dec;26(12):1171-6.
80. Fernández-Dávila P. "Sesión de sexo, morbo y vicio": una aproximación holística para entender la aparición del fenómeno ChemSex entre hombres gays, bisexuales y otros hombres que tienen sexo con hombres en España". *Revista multidisciplinar del sida*. Abril 2016.vol 4. N°7: 41-65.



81. Cohen SE, Chew Ng RA, Katz KA, Bernstein KT, et al. Repeat syphilis among men who have sex with men in California, 2002-2006: Implications for syphilis elimination efforts. *Am J Public Health*. 2012;102:e1–8.
82. Cohen M. HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIV Med* 2004;12(4):104-7.
83. Gállego Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, et al. Coinfección VIH-sífilis. A propósito de 95 casos. Servicio de Medicina Interna, Servicio de Microbiología. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca. Illes Balears. *Rev Clin Esp*.2014;214.
84. Diaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill*. 2009;14(48).
85. Palacios R, de la Fuente J, Murillas J, Nogueira M, Santos J. Sífilis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24(Supl.2):34-9.
86. Ibarra V, Oteo JA. ¿Otra vez la sífilis? *Med Clin (Barc)*.2003;120:295-6.
87. Bosch RJ, González S, Herrera E. Enfermedades de transmisión sexual en pacientes con infección VIH. *Enf TransSex*. 1992;6:207-11.
88. Wheeler CP, Cook PA, Clark P, Syed Q, Bellis MA.Re-emerging syphilis: a detrended correspondence analysis of the behaviour of HIV positive and negative gay men .*BMC Public Health*. 2003;3:34.
89. Palacios R, Oñate F, Aguilar M, Galindo MJ, Berenguer J, Rivas P, et al. Influence of syphilis infection on HIV viral load and CD4 cell count in HIV-infected patients [Abstract 804]. 13th CROI. Denver (Colorado), 5-8 February 2006.
90. Dougan S, Evans B, Elford J. Sexually Transmitted Infections in Western Europe Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis*. 2007;34(10):783-90.
91. Couturier E, Michel A, Janier M, Dupin N, Semaille C. Syphilis surveillance in France, 2000-2003. *Euro Surveill*. 2004;9(12)
92. Williamson LM, Dodds JP, Mercey DE, Hart GJ, Johnson AM. Sexual risk behaviour and knowledge of HIV status among community samples of gay men in the UK. *AIDS*. 2008;22(9):1063-70.
93. Gállego-Lezáun C, Arrizabalaga Asenjo M, González-Moreno J, et al. Sífilis en hombres que tienen sexo con hombres: una alarma para la detección de infección por VIH. *Actas Dermosifiliogr*.2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2015.05.010>.

94. Diaz A, Junquera ML, Esteban V, Martínez B, et al. HIV/STI co-infection among men who have sex with men in Spain. *Euro Surveill.* 2009;14(48).
95. Sasse A, Defraye A, Ducoffre G. Recent syphilis trends in Belgium and enhancement of STI surveillance systems. *Euro Surveill.* 2004;9(12). Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-223.asp>
96. Ashton M, Sopwith W, Clark P, McKelvey D, Lighton L, Mandal M. An outbreak no longer: factors contributing to the return of syphilis in Greater Manchester. *Sex Trans Infect.* 2003;79:291-3
97. Hopkins S, Lyons F, Mulcahy F, Bergin C. The great pretender returns to Dublin, Ireland. *Sex Trans Infect.* 2001;77:316-8.
98. Dukers NH, Goudsmit J, de Wit JB, Prins M, Weverling GJ, Coutinho RA. Sexual risk behaviour relates to the virological and immunological improvements during highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS.* 2001;15:369-78.
99. Lacey HB, Higgins SP, Graham D. An outbreak of early syphilis: cases from North Manchester General Hospital. *Sex Transm Infect.* 2001;77:311-3.
100. D'Souza G, Lee JH, Paffel JM. Outbreak of syphilis among men who have sex with men in Houston, Texas. *Sex Transm Dis.* 2003;30:872-3.
101. CDC. Incorporating HIV prevention into the medical care of persons living with HIV. *MMWR.* 2003;52(RR-12):1-24.
102. Védrine L, Fredouille-Héripet L, Richard R, et al. Résurgence de syphilis avec atteintes viscérales graves associées au VIH: à propos de deux nouveaux cas. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2003;33:41-44.
103. Goh B. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect.* 2005;81:448-52.
104. Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA.* 2003;290:1510-4.
105. Romero-Jiménez MJ, Suárez Lozano I, Fajardo Pico JM, Baron Franco B. Malignant syphilis in patient with human immunodeficiency virus (HIV): case report and literature review. *Ann Med Intern.* 2003;20:373-6.
106. Mamidi A, DeSimone JA, Pomerantz RJ. Central nervous system infections in individuals with HIV-1 infection. *J Neurovirol.* 2002;8:158-67.
107. Fainboim H, Fassio E y Juan Sorda (1999). Subcomisión de SIDA de SADI. . Guía de Manejo de Coinfección de Hepatitis B y HIV. <http://www.sadi.org.ar/coinfeccion.html>.



108. Tovar Vilma, Guerra M, Bravo-Sosa IM et al. Manifestaciones Bucales e Infecciones Oportunistas mas frecuentes encontradas en 208 pacientes con Infeccion por VIH: SIDA. *Acta odontol. Venez.* 2002 Dic [citado 2015 Oct 27] ; 40(3): 260-264.
109. Tratamiento de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. Recomendaciones del grupo de estudio del SIDA (GESIDA)/Plan Nacional sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26(6):356-79.
110. Iribarren J.A. et al. Executive summary: Prevention and treatment of opportunistic infections and other coinfections in HIV-infected patients: May 2015. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(8):517-523.
111. Lamotte Castillo JA. Infección-enfermedad por VIH/SIDA. *MEDISAN* 2004;8(4).
112. UNAIDS/WHO working group on global HIV/AIDS and STI surveillance. Guidelines for second generation HIV surveillance: an update: know your epidemic. Geneva. 2013.
113. Beyrer C, Baral SD, van Griensven F, Goodreau SM, Chariyalertsak S, Wirtz AL, et al. Global epidemiology of HIV infection in men who have sex with men. *Lancet.* 2012;380(9839):367-77.
114. Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: a review of two overlapping epidemics. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(5):435-45.
115. Karumudi UR, Augenbraun M. Syphilis and HIV: a dangerous duo. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3(5):825-31.
116. Lewnard JA, Berrang-Ford L. Internet-based partner selection and risk for unprotected anal intercourse in sexual encounters among men who have sex with men: a meta-analysis of observational studies. *Sex Transm Infect.* 2014.

